

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1956

N°
493

THÈSE
pour le
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'Etat)

par
DROUHET Edouard
né le 8 Juin 1919 à Barlad (Roumanie)

présentée et soutenue publiquement le

1956

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DES INFECTIONS A CANDIDA

Président : Monsieur le Professeur Robert DEBRÉ



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552418_0049

1956

N°

T H E S E

pour le

D O C T O R A T EN M E D E C I N E

(Diplôme d'Etat)

par

D R O U H E T Edouard

né le 8 juin 1919 à Barlad (Roumanie)

Présentée et soutenue publiquement le 4 juin 1956

CONTRIBUTION à l'ETUDE des INFECTIONS à CANDIDA



Président, M. Robert DEBRE, Professeur

A la mémoire de mon regretté Maître,
le Docteur Joseph MAGROU (1883-1951)

Membre de l'Institut

qui m'a accueilli à l'Institut Pasteur, dans le
Service qu'il dirigeait et à qui je dois mon
initiation à la Mycologie.

Du savant, universellement apprécié et de
l'homme de coeur qu'il fut, je garderai
toujours le souvenir vivant.

A Monsieur le Professeur J. TREFOUEL

Membre de l'Institut et de l'Académie de Médecine
Directeur de l'Institut Pasteur

A Monsieur le Docteur Noël BERNARD

Membre de l'Académie des Sciences Coloniales
Sous-Directeur de l'Institut Pasteur
Directeur des Instituts Pasteur d'Outre-Mer

A Monsieur le Docteur R. DUJARRIC de la RIVIERE

Membre de l'Institut
Sous-Directeur de l'Institut Pasteur

A Monsieur le Docteur L. AUBLANT

Secrétaire Général de l'Institut Pasteur

qui m'ont fait le grand honneur de m'accueillir dans la
Maison de Pasteur,

en témoignage de ma respectueuse gratitude et de mon
profond dévouement.

A Monsieur le Professeur R. DEBRE,
Professeur à la Chaire de Clinique médicale infantile
Membre de l'Académie de Médecine

qui m'a fait le grand honneur d'accepter
la présidence de cette thèse,

en témoignage de ma reconnaissance respectueuse.

A mes amis du Service de Mycologie de l'Institut Pasteur, à qui je suis profondément et affectueusement attaché par 10 années de travail en commun. C'est avec émotion que j'exprime mon affectueuse gratitude

à Monsieur Gabriel SEGRETAINE
Chef du Service de Mycologie

à François MARIAT
Assistant

à Monique VIEU, dont la collaboration sur
la détermination des Candida m'a été si
précieuse

à Léon HIRTH
Professeur agrégé de Sciences Naturelles

A Monsieur Pierre MANIGAULT

Chef du Service de Microphotographie de
l'Institut Pasteur,

pour l'aide qu'il a bien voulu m'apporter au cours
de mes recherches.

A Monsieur le Docteur Pierre MOZZICONACCI

Professeur agrégé à la Faculté de Médecine

en remerciement de l'intérêt qu'il a porté à mes recherches.

A la mémoire

de mon trisaïeul, le Dr Pierre DROUHET (né en 1786)
médecin à Blaye (Gironde)

de mon bisaïeul, le Dr Charles Louis DROUHET (1814-1860)
médecin à Blaye

de mon Grand-père, Pierre Marie Magdeleine DROUHET (1837-1909)
qui après des études médicales à Paris
partit pour la Roumanie où il enseigna
le français.

INTRODUCTION

Les champignons du genre Candida, anciennement appelés Monilia ou Oïdium sont des levures anascosporeées produisant un pseudo ou un vrai mycelium portant des verticilles réguliers de blastospores ; la plupart sont des saprophytes habituels de la peau et des muqueuses.

Certaines espèces de Candida, en particulier C. albicans (le champignon du muguet de Charles ROBIN qui fit la première description en 1847) peuvent dans certaines conditions devenir pathogènes et être responsables de manifestations pathologiques connues depuis longtemps. Le muguet signalé par Hippocrate sous le nom de stomatite aphteuse, par Galien sous le nom de aphtae albae, a fait l'objet de remarquables études cliniques de PARROT (123, 124, 125) qui a montré les complications digestives et bronchopulmonaires de cette affection observée surtout chez des enfants athrétiques, des vieillards et cachectiques. Depuis on a eu souvent la tendance à considérer l'invasion par les Candida non comme un véritable parasitisme, mais comme un épiphénomène.

Ces dernières années, depuis l'introduction des antibiotiques, la fréquence des infections à Candida s'est accrue considérablement dans divers domaines de la médecine : pédiatrie (35, 93, 114), dermatologie (57, 60, 61, 133), hématologie (13, 177), pneumonologie (44, 133, 170), gynécologie (54, 59).

Parallèlement à l'accroissement du nombre de cas, la gravité des manifestations pathologiques dues aux Candida, en particulier à Candida albicans a augmenté considérablement dans les dernières années. En France, M. LELONG et coll. (92, 93) d'une part, R. DEBRE et Coll. (35) d'autre part signalent des cas mortels ou graves de muguet généralisé chez les nourrissons. Certains cas même sont signalés chez l'adulte (44) après l'administration d'antibiotiques à hautes doses.

Au Service de Mycologie de l'Institut Pasteur, le nombre de prélèvements pathologiques révélant la présence de Candida a augmenté progressivement. (Tableau I).

Une identification rapide et simple pour déterminer s'il s'agissait de souches pathogènes ou saprophytes de Candida s'imposait ; cela d'autant plus que dans la littérature de nombreuses manifestations des muqueuses, de la peau et des viscères ont été souvent attribuées aux Candida sans que l'espèce soit identifiée avec précision et sans que des preuves formelles aient démontré la responsabilité des Candida isolés. Mais la détermination des Candida se heurte à des difficultés. C'est à LANGERON (85, 86) que revient le mérite d'avoir dissipé la confusion qui régnait au sujet du genre CANDIDA : plus de 300 espèces

étaient décrites et le seul C. albicans était décrit sous 172 noms différents. Partant des travaux de CASTELLANI, de STELLING - DEKKER et de LODDER, LANGERON a établi de nouvelles bases de classification des Candida qui reposent sur : 1) les caractères morphologiques (présence de voile ou d'anneau en milieu liquide, filamentation, chlamydospores) ; 2) les caractères de fermentation des sucres ; 3) l'assimilation des sucres et des substances azotées.

Au cours des analyses d'identification de levures des prélèvements pathologiques, avec la collaboration de Mme VIEU-COUTEAU nous avons été amenés à modifier certaines des techniques habituelles. Différents procédés ont été confrontés. Nous avons ajouté aux critères mentionnés ci-dessus les besoins vitaminiques des Candida et l'étude du pouvoir pathogène pour les animaux de laboratoire (38, 39). Le diagnostic de laboratoire des infections à Candida avec l'étude de la détermination de 348 souches de Candida provenant de prélèvements pathologiques envoyés pour diagnostic par divers services hospitaliers ou laboratoires, constituera la première partie de ce travail.

La deuxième partie du travail est consacrée aux manifestations pathologiques provoquées par les diverses espèces de Candida isolées. La collaboration entre le laboratoire et la clinique a permis dans de nombreux cas d'établir avec certitude l'étiologie fongique des diverses manifestations cliniques. Une attention particulière a été accordée aux conditions d'apparition de ces manifestations fongiques en particulier à l'emploi des antibiotiques précédant l'apparition des infections à Candida.

Une troisième partie est enfin consacrée à une étude d'ensemble des facteurs étiologiques et pathogéniques des infections à C. albicans, basée sur nos résultats et sur des données récentes de la littérature.

La fréquence des infections à Candida et la gravité de certaines manifestations dues à C. albicans observées dernièrement ont rendu nécessaire la recherche de produits antifongiques actifs, car l'arsenal thérapeutique était très limité. Les résultats obtenus avec la nystatine, nouvel antibiotique antifongique, dans 46 cas que nous avons suivi personnellement, sont exposés dans la quatrième partie de ce travail.

Statistique des champignons isolés au cours des analyses
effectuées au service de Mycologie de l'Institut Pasteur
de 1950 à 1955

Année	1950	1951	1952	1953	1954	1955
al des analyses	64	89	129	150	300	500
champignons s et identifiés	35	45	93	96	164	326
DA	13	20	35	37	84	171
TOPHYTES	3	5	10	5	15	37
GILLUS	3	5	6	10	9	15
ICHUM			11	6	10	29
OCOCCUS NEOFORMANS			1	3	1	1
OMYCES DERMATITIDIS				1		
PLASMA				1	1	1
ELLA					1	4
OPHORA PEDROSOI						1
SPORIUM TRICHOIDES					1	
PORIUM APIOSPERMUM					1	
AIA						1
OMYCES ISRAELI	1	2	6	2		
DIA					2	1
PHYTES divers	15	13	24	31	39	65

PREMIERE PARTIE

DIAGNOSTIC de LABORATOIRE des INFECTIONS à CANDIDA

Etude mycologique de 342 souches de Candida isolées de prélèvements pathologiques

Le diagnostic de laboratoire des infections à Candida repose sur la recherche des éléments fongiques dans les lésions par examen direct et par isolement des Candida en culture suivi de l'identification de l'espèce.

Ce diagnostic est assez délicat pour deux raisons :

1°) d'une part du fait que la détermination des Candida se heurte à des difficultés de classification. Ces difficultés étaient considérables avant les travaux de LANGERON quand plus de 300 espèces étaient comprises dans ce genre. Même maintenant, dans leur récent traité de taxonomie des levures, LODDER et KREGER-VAN RIJ, ne décrivent pas moins de 30 espèces valables de Candida. La détermination spécifique des Candida est utile car toutes les espèces ne sont pas pathogènes. De tous les Candida isolés de prélèvements d'origine humaine, C. albicans est la seule espèce dont le pouvoir pathogène pour l'homme et l'animal est hors de doute. C'est le Candida qu'on isole presque toujours dans les infections fongiques bien caractérisées. Mais d'autres espèces peuvent dans certaines conditions être éventuellement pathogènes comme C. tropicalis, C. pseudotropicalis, C. parakrusei, C. guilliermondi ; les autres Candida sont considérés comme inoffensifs. La détermination d'espèce ne peut pas se faire à l'examen direct, ni sur le milieu de Sabouraud, milieu habituel d'isolement. C. albicans est la seule espèce qui peut être déterminée par les critères morphologiques (production de chlamydospores caractéristiques) sur des milieux spéciaux. Pour les autres espèces et même pour certaines souches de Candida albicans non productrices de chlamydospores, il faut recourir à l'étude des caractères physiologiques qui est laborieuse et longue. Dans notre étude, nous nous sommes efforcés de préconiser des techniques simplifiées afin de rendre cette détermination plus rapide et à la portée de laboratoires courants d'analyses.

2°) d'autre part, une autre difficulté du diagnostic vient du fait que les Candida se trouvent chez de nombreux sujets sains à l'état saprophytique sur les muqueuses et les téguments. Ainsi il

est souvent difficile au laboratoire seul de déterminer le rôle pathogène des Candida, sans connaître les manifestations pathologiques des sujets.

Avant d'aborder le diagnostic des infections à Candida tant au laboratoire qu'en clinique, il nous paraît nécessaire d'indiquer brièvement la place des Candida dans la classification botanique actuelle et de donner une définition du genre.

Définition et position systématique des Candida

Les Candida font partie des levures, champignons se multipliant par bourgeonnement des cellules. Les levures se divisent en deux grandes catégories : 1) levures vraies ou ascosporées (Endomycétacées de Lodder) qui ont une reproduction sexuée caractérisée par la production d'asques renfermant des ascospores (spores sexuées). Le genre type de cette famille est Saccharomyces ; 2) levures anascosporées (Cryptococcacées de Lodder) qui n'ont pas de reproduction sexuée. Le genre Candida qui groupe des levures produisant du pseudo ou du vrai mycelium, portant des verticilles réguliers de blastospores appartient à cette dernière famille ; dans cette même famille, d'autres genres importants sont compris, comme le genre Cryptococcus et le genre Torulopsis, levures ne donnant jamais de filaments.

Les noms Oïdium et Monilia donnés autrefois aux champignons du genre Candida ou à certaines espèces de ce genre (Oïdium albicans, ROBIN, 1853, Monilia albicans, ZOPF, 1890) doivent être proscrits ; le nom d'Oïdium et de Monilia désignaient depuis très longtemps déjà d'autres genres différents. En revanche, le nom de Candida donné par BERKHOUT en 1923 et soutenu avec enthousiasme par LANGERON a été adopté par le Troisième Congrès International de Microbiologie de New York en 1939 et reste admis par tous les mycologues actuellement.

Il peut donc sembler illogique de donner le nom de moniliasés aux affections causées par les levures du genre Candida ; pour cela nous considérons souhaitable avec CONANT et d'autres auteurs, de remplacer le terme de moniliasés (le terme de moniliase est depuis longtemps utilisé en phyto-pathologie pour désigner des maladies des fruits produites par des formes conidiennes de certains Sclerotinia, champignons différents des Candida filamenteux) par le terme de candidoses ou infections à Candida. Le terme de blastomycose est également à éliminer quand on parle d'infection à Candida ; ce terme était employé autrefois pour désigner toute mycose où le parasite avait l'aspect de levure dans les tissus. On connaît aujourd'hui des champignons qui prennent la forme levure dans les tissus, sans toutefois appartenir au groupe des levures ; actuellement il désigne des infections à Blastomyces dermatitidis et B. brasiliensis.

De même on doit éviter le terme souvent utilisé "d'infection à levures" ou de "dermatite à levures" terme imprécis qui peut aussi bien inclure des infections à Candida que celles à Cryptococcus neoformans.

Matériel et techniques d'étude.

Prélèvements :

Prélèvement buccal : il s'effectue à l'aide d'un écouvillon stérile. Si l'examen n'est pas fait extemporanément on ajoute au fond du tube un peu d'eau physiologique additionnée de pénicilline (50 U.o/cm³) et de streptomycine (100 µg/cm³) et on conserve le prélèvement au frigidaire.

Prélèvement vaginal : écouvillonnage dans les mêmes conditions.

Prélèvement cutané : Les squames des lésions cutanées sont détachées à l'aide d'un vaccinostyle ou d'un bistouri et mises dans des boîtes de Petri stériles. Pour les ongles on fait, avec le bistouri, un grattage du tissu unguéal atteint et des sillons périunguénaux. En cas de lésions suppurées de périonyxis on sort par pression le pus qu'on récolte à l'aide d'une pipette.

Expectoration : Afin d'éviter une contamination avec les Candida de la bouche, avant de récolter les crachats, il est nécessaire de nettoyer la bouche avec une solution de Lugol ou un autre désinfectant. Les crachats mis dans un récipient stérile sont homogénéisés mécaniquement avec des billes de verre et additionnés de pénicilline et de streptomycine. Il faut éviter de laisser séjourner les crachats à la température ordinaire à laquelle les levures pullulent rapidement et donnent des filaments mycéliens.

Prélèvement bronchique : Pour le diagnostic des mycoses pulmonaires, le prélèvement bronchique par bronchoscopie est préférable aux crachats. La bronchoscopie permet non seulement l'aspiration des mucosités d'origine bronchique ou pulmonaire, mais également d'effectuer des biopsies dont l'étude anatomopathologique est pleine d'enseignements (exemple : observation R. de pneumopathie à Candida pseudotropicalis).

Selles : Récolte dans un récipient stérile d'une quantité de matières fécales de la valeur d'une cuillerée ou écouvillonnage rectal suffisamment profond pour récolter un peu de matières fécales.

Liquides pathologiques : (pus, l.c.r., etc) Additionnés de pénicilline (50 Uo/cm³) et de streptomycine (100 /cm³) ces produits peuvent être conservés à la glacière avant d'être examinés et semencés.

Sang : Récolte de sang total citraté, hépariné ou défibriné avec des billes de verre.

Biopsie et matériel d'autopsie : Les pièces de biopsie ou d'autopsie sont partagées en deux fragments : un fragment est mis dans le fixateur Brazil, l'autre destiné à l'ensemencement est broyé dans un mortier avec du sable stérile.

Examen direct

Les prélèvements pathologiques (crachats, mucosités bucco-pharyngées, pus, etc...) sont examinés au microscope dans des préparations fraîches faites dans une goutte de lactophénol ainsi que sur des frottis obtenus par étalement et colorés par la coloration de Gram ou par le bleu de méthylène.

Les fragments d'ongles et les squames sont mis dans une goutte de potasse (40 %) et après les avoir couverts d'une lamelle sont chauffés légèrement à la veilleuse à plusieurs reprises jusqu'à la clarification.

Les coupes de matériel de biopsie ou d'autopsie sont colorées d'une part par la coloration hématoxiline-éosine qui nous renseigne sur l'architecture générale des lésions et d'autre part par des colorations qui permettent plus aisément de distinguer les éléments fongiques. Les colorations utilisées communément dans le Service de Mycologie de l'Institut Pasteur dans ce but sont la coloration de Dominici (érythrosine, bleu de toluidine) et celle d'Hotchkiss-Mac Manus. La première colore les éléments fongiques en bleu, ce qui les distingue du fond rose de la préparation. La deuxième met en évidence d'une façon élective la membrane du champignon qui devient colorée en rouge violet. Cette technique est basée sur le fait que les polysaccharides fongiques prennent intensément la fuchsine basique après une hydrolyse à l'acide périodique.

La coloration de Gram colore intensément les Candida ainsi que les autres champignons.

Isolement

Le produit pathologique (crachats, selles, liquides pathologiques) est ensemencé sur le milieu de Sabouraud modifié par LANGERON (glucose 2%, peptone Chapoteaut 1%, gélose 1,8%) et mis à 37°. A ce milieu coulé en boîte de Petri ou en tubes, on ajoute, au moment de l'emploi, de la penicilline (50 U.o/cm³) et de la streptomycine (100 µg/cm³), afin d'éviter la contamination bactérienne des souches.

L'ensemencement se fait par l'étalement du produit à étudier sur la surface de la gélose ; cela permet, par le nombre de colonies apparues, d'évaluer approximativement la richesse en levures. Si des contaminations surviennent, les levures sont débarassées par passage sur un milieu contenant un autre antibiotique, ou en faisant une ou deux cultures successives de quarante-huit heures dans le liquide de Raulin, milieu qui par son acidité est défavorable au développement des bactéries.

L'hémoculture est faite dans des ballons contenant du milieu de Sabouraud glucosé liquide additionné de pénicilline et de stréptomycine.

Recherche des caractères morphologiques

Après l'isolement à 37° sur le milieu gélosé glucosé de Sabouraud, on fait des repiquages sur milieu liquide et milieux **solides**

1°) Milieux solides

Les deux milieux gélosés de routine sont la gélose glucosée de Sabouraud modifiée par LANGERON et la gélose pomme de terre - carotte (milieu PC : pulpe de pomme de terre 20g , pulpe de carotte 20g, eau distillée 1000 cm³. Après macération, faire bouillir, ajouter 20g de gélose, stériliser à 115°). Différentes souches de Candida ont été étudiées sur des milieux spéciaux comme : "corn-meal" agar (farine de maïs jaune, préparée suivant la technique de Benham, maïs maltosé suivant la technique de Langeron, tyrosine-glucose suivant la technique de Langeron et de Luteraan (86) et moût de bière. L'ensemencement sur gélose inclinée en tubes de 17/170 mm se fait en deux points séparés et une strie terminale dans la partie haute du tube ; les deux points permettent d'observer les principaux caractères macroscopiques des cultures (couleur, aspect, consistance, état de la surface) et la strie, la filamentation à travers la paroi du tube ; cette strie doit être tracée légèrement en profondeur, ce qui favorise la filamentation et l'apparition des chlamydospores ; incubation à 25°. Pour l'examen microscopique, on peut découper légèrement, en profondeur, un petit fragment de colonie que l'on écrase simplement entre lame et lamelle ; on peut, à notre avis sans grand avantage, utiliser 1 goutte de bleu coton au lactophénol.

Cependant, pour une observation plus précise de la morphologie microscopique, on aura recours aux cultures sur lames gélosées de Rivalier et Seydel qui restent le procédé de choix pour l'étude de l'appareil sporifère des Candida. L'ensemencement se fait par deux stries parallèles rayant légèrement la mince couche du milieu gélosé

(milieu PC gélosé à 0,6%). Après dessiccation à l'étuve et fixation à l'alcool absolu, on utilise comme coloration de routine soit : 1°) le bleu coton acétique, cinq minutes ; différenciation à l'alcool absolu ; toluène ; baume ; soit , 2°) une des colorations acides doubles préconisées par Langeron et Luteraan pour différencier ascospores et chlamydospores des autres éléments fongiques : érythrosine 1% phéniquée 5%, quinze minutes ; bleu trypan 1% phéniqué 5%, cinq minutes ; lavage aux alcools 50°, 70°, 90° et absolu ; toluène et baume.

2°) Milieu liquide

La recherche de la formation de voile, d'anneau ou de dépôt, est faite en milieu liquide glucosé à 2% et peptoné à 1%. La lecture est effectuée après trois jours et dix jours de séjour à 25°. Cette recherche est nécessaire pour distinguer entre elles les certaines espèces de Candida.

Procédés d'identification de C. albicans en atmosphère enrichie en CO₂ et à 37°

Tenant compte de l'observation de LANGERON sur l'action favorable du CO₂ sur la filamentation des Candida, WELD (171) préconise le procédé suivant : le milieu de Levine éosine-bleu de méthylène (Bacto-peptone "Difco" 10g, lactose 10g, phosphate monopotassique 2g, gélose 15g, éosine jaunâtre 0,4g, bleu de méthylène 0,065g) additionné de 0,1mg d'auréomycine par centimètre cube, est coulé en boîte de Petri et ensemencé avec le produit pathologique à étudier ou une suspension de levures ; incubation à 37° en atmosphère enrichie en CO₂. Une atmosphère de 10 à 20% de CO₂ est obtenue dans les conditions suivantes : on place le matériel à étudier dans un dessiccateur à vide d'une capacité de 4 l, contenant 2g de bicarbonate de Na et 14 cm³ d'acide sulfurique à 5% ; on ouvre le robinet pour réduire la surpression formée par le dégagement de CO₂ puis on ferme rapidement. Dans un délai maximum de 48 heures, C. albicans donne des colonies filamenteuses tandis que les autres espèces de Candida donnent uniquement des colonies levuriformes ; les colonies de C. albicans transplantées sur gélose de Sabouraud et ensuite sur PC à 25° et en atmosphère normale, montrent après quatre jours de culture des filaments mycéliens avec des chlamydospores caractéristiques.

Procédé simplifié

Nous avons supprimé du milieu décrit les colorants et le lactose, sucre non assimilé par C. albicans et obtenu des résultats comparables ; nous procédons selon la technique suivante :

Après isolement sur la gélose de Sabouraud, on ensemence sur le milieu suivant : "Bacto-peptone" 10g, phosphate monopotassique

2g, gélose 15g, eau bi-distillée 1000 cm³. Ce milieu (en boîtes de Petri ou en tubes de 17/170 mm) est incubé à 37° dans un récipient contenant 10 à 20% de CO₂. Après 48 heures, on procède à l'examen des colonies et au repiquage de celles-ci sur milieu PC gélosé à 25° en atmosphère normale. Ce repiquage permet d'obtenir en trois à quatre jours des chlamydospores caractéristiques à C. albicans.

Recherche des caractères physiologiques

1°) Fermentation des sucres

Les méthodes classiques en zymologie médicale sont la méthode de la cloche renversée dans un tube à essai, qui ne peut donner une mesure exacte ni suffisante d'un faible pouvoir fermentaire, et la méthode des tubes à tampon de paraffine (méthode de Guerra utilisée par LANGERON et GUERRA (85)). Cette dernière méthode est très fidèle mais comporte de délicates manipulations. Nous avons adopté la technique suivante, couramment employée en bactériologie et qui nous paraît très fidèle et plus simple ; on utilise des tubes d'Yvan Hall tubes de 17/170mm présentant un étranglement à leur tiers inférieur dans lequel vient se loger une bille de verre qui fait soupape. Le milieu de base est l'eau peptonée à 1%, ajustée à pH 7,2 - 7,4, à laquelle on ajoute 1% de l'indicateur d'Andrade (solution à 0,5% de fuchsine décolorée par NaOH). Le milieu est jaune paille à pH 7,2 - 7,4, vire au rouge cerise plus ou moins intense suivant l'acidification. La répartition du liquide dans les tubes est d'environ 9 cm³, ce qui correspond au niveau supérieur de l'étranglement. Après stérilisation, on ajoute dans chaque tube 1 cm³ d'une solution stérile à 20% d'un sucre ; les sucres à tester sont les suivants : glucose, saccharose, maltose, lactose et raffinose. Après évacuation de l'air par une ébullition de dix minutes, les tubes refroidis peuvent être ensemencés ; l'ensemencement se fait facilement en chassant la bille de l'étranglement et en émulsionnant, dans le milieu, une anse de culture de 24 heures sur gélose glucose de Sabouraud. Afin d'obtenir des résultats uniformes, l'incubation doit être faite à température constante (25° environ). Après 48 heures de culture on agite légèrement les tubes pour éviter le blocage des gaz le long des parois. La lecture des fermentations est faite après dix jours, mais les résultats définitifs sont donnés après 20 jours, certaines souches produisant des fermentations tardives.

2°) Assimilation des sucres

Le milieu synthétique employé par LODDER en 1934 (96) (sulfate d'ammonium 0,5g, phosphate monopotassique 0,1g, sulfate de magnésium 0,05g, gélose lavée 2g, eau distillée 100 cm³) avait été modifié par LANGERON (86) qui supprimait le sulfate d'ammonium et le lavage de la gélose, les impuretés de celle-ci servaient comme

source d'azote. Sur ce milieu coulé en boîtes de Petri et ensemencé avec l'émulsion de la levure à étudier, les auteurs déposent en des points différents, des cristaux des sucres à étudier.

Tenant compte du besoin en vitamines des diverses souches de Candida cultivées en milieu synthétique, nous utilisons le milieu suivant : gélose lavée 20g, sulfate d'ammonium 2g, phosphate monopotassique 1,5g, sulfate de magnésium 0,25g, biotine 10^{-9} , pyridoxine 6^{-8} , panthoténate de calcium 10^{-6} , inositol 10^{-5} , thiamine 10^{-6} , acide nicotinique 10^{-6} , oligo-éléments (solution de Berthelot) X gouttes, eau bidistillée 1000 cm³.

Le milieu fondu au bain-marie et refroidi à 50° est additionné de 1 cm³ d'une suspension de levures lavées trois fois (deux anses d'une culture de 24 heures par centimètre cube d'eau physiologique). Après avoir agité pour obtenir un mélange homogène, le milieu est coulé en boîtes de Petri de 15 cm. Après solidification de la gélose, au lieu de déposer les sucres en cristaux par petits tas, comme dans les techniques précédentes, on dépose des disques de papier imprégnés de II gouttes d'une des solutions à 20% des sucres suivants : glucose, saccharose, maltose, lactose et raffinose ; les différentes couleurs des disques de papier distinguent les sucres. On retourne les boîtes pour éviter que l'eau de condensation ne retombe à la surface du milieu. On observe après 24 à 48 heures une croissance intense autour des sucres assimilés. Le diamètre des cultures dans la zone d'assimilation est d'environ 3 à 4 cm.

3°) Assimilation de l'azote

LANGERON (86) utilisait la technique de LODDER précédemment décrite pour l'assimilation des sucres, mais la gélose était lavée pour éliminer un apport d'azote par les impuretés, la source de carbone étant du glucose pur. Nous utilisons un milieu semblable, mais enrichi en vitamines : gélose lavée 20g, glucose pur 20g, solution d'oligoéléments de Berthelot X gouttes, phosphate monopotassique 1,5 g, sulfate de magnésium 0,25g, biotine 10^{-9} , thiamine 10^{-6} , acide nicotinique 10^{-6} , eau bidistillée 1000 cm³. Les disques de papier sont alors imprégnés de II gouttes d'une des solutions des substances suivantes : peptone, asparagine, sulfate d'ammonium, nitrate de potassium (solutions à 20%), urée (solution à 10%). Les résultats sont lus après 24 à 48 heures.

4°) Besoins en vitamines

L'étude des besoins en vitamines a été faite avec les milieux de base suivants : glucose traité par le charbon activé 20g, asparagine synthétique 1 g ou hydrolysate de caséine 10g, gélose lavée 20g, solution de Berthelot X gouttes, phosphate monopotassique 1,5g, sulfate de magnésium 0,25 g, eau distillée dans le Pyrex 1000 cm³. Ces milieux constituent les milieux "minimum". Les milieux "maximum"

sont ces milieux de base additionnés des différentes vitamines suivantes : biotine 10^{-9} , thiamine 10^{-6} , acide nicotinique 10^{-6} , inositol 10^{-5} , pyridoxine 10^{-6} , pantothénate de calcium 10^{-6} , les autres milieux sont des milieux "minimum" auxquels sont ajoutées toutes les vitamines, moins celles dont on désire étudier l'action.

Pouvoir pathogène chez l'animal

Le lapin a été utilisé comme animal de choix pour la détermination des Candida à cause de la sensibilité de cet animal à C. albicans. Le lapin a été inoculé par voie intraveineuse avec 2 cm³ d'une suspension de levures contenant environ 500 millions d'éléments (4 anses d'une culture de 48 heures sur milieu de Sabouraud, émulsionnées dans 2 cm³ d'eau physiologique).

RESULTATS

Aspect morphologique des Candida dans les prélèvements et dans les lésions

Examen direct

A l'examen direct des préparations fraîches ou des frottis de prélèvements pathologiques, les Candida apparaissent sous forme de levures, petites cellules de 2 à 4 μ ovales, bourgeonnantes, à paroi mince, accompagnées ou non de filaments mycéliens. Les filaments, formés d'articles de longueur variable à extrémités arrondies, mesurent de 3 à 5 μ de diamètre ; parfois deux articles sont en prolongement l'un de l'autre ; au point de jonction on observe souvent quelques éléments bourgeonnants. La présence de levures bourgeonnantes et de filaments permet le diagnostic du genre Candida et les différencie des autres levures comme les Cryptococcus (levures rondes encapsulées, non filamenteuses) et des Geotrichum (mycelium pigmenté cellules rectangulaires de 4 à 8 μ à bouts plus ou moins arrondis), saprophytes qui peuvent se rencontrer également dans la cavité buccale, dans les selles et dans les crachats. Dans les crachats, les filaments de Candida doivent être distingués des filaments d'Aspergillus qui peuvent être accompagnés de spores petites de 2 à 3 μ ronde, vert-grisâtre, qui ne bourgeonnent pas ; ce qui les différencie des levures qui accompagnent les filaments de Candida. La différenciation est plus facile à faire avec les filaments d'Actinomyces qui ont les dimensions des bactéries ne dépassant pas 1 μ de largeur ; ces filaments présents dans des grains sont ramifiés à angle droit et souvent divisés en petits granules. Ce diagnostic différentiel est à faire quand il s'agit de prélèvements de crachats ou de pus.

Dans les ongles et les squames, il faut distinguer les Candida des dermatophytes. Les dermatophytes se présentent dans les tissus sous forme de filaments réguliers segmentés et divisés souvent en arthrospores, donnant l'impression de chaînettes de spores.

Dans les coupes histologiques les Candida se présentent soit sous la forme de levures (cellules simples ou bourgeonnantes), soit sous forme de levures et de filaments mycéliens. La présence de ces deux formes permet avec certitude le diagnostic des Candida. Cryptococcus neoformans, Histoplasma capsulatum et Blastomyces dermatitidis sont à exclure du diagnostic différentiel lorsqu'il y a présence de filaments ; en effet, ces champignons ne filamentent pas dans les tissus. Le diagnostic différentiel à faire en cas de coupes de poumon, de cerveau, de foie ou de rein, est avec les filaments d'Aspergillus ou de Mucor. En ce qui concerne les colorations, les filaments et les levures des Candida sont très mal colorés par l'hématoxiline-éosine : leur membrane est à peine visible avec cette coloration. En revanche, la membrane des filaments d'Aspergillus est mieux délimitée et colorée par l'hématoxiline-éosine. L'acide périodique-fuchsine (coloration de Mac-Manus Hotchkiss) colore plus nettement la membrane des Candida que celle des Aspergillus. Les filaments de ces divers champignons sont assez difficiles à différencier des Candida : ils sont également septés, mais légèrement plus larges et plus ramifiés ; les coupes d'aspergillose se distinguent de celles de candidose par l'absence de levures ; les formes rondes qu'on voit souvent dans l'aspergillose sont des filaments en section transversale.

Le diagnostic différentiel avec les filaments de Mucor est plus facile à faire. Les Mucor présentent des filaments non septés de largeur variable entre 6 et 50 μ , très irréguliers, avec des zones de rétrécissement et d'élargissement.

Le diagnostic d'espèce de Candida ne peut pas être fait d'après la morphologie dans les lésions. Dans les cas d'abcès sous-cutanés à C. albicans ainsi que dans le cas d'abcès à C. parakrusei le pus contenait des formes levures et des formes filamenteuses impossibles à distinguer les unes des autres. Seulement l'étude mycologique de la culture isolée a permis l'identification de l'espèce.

Lésions anatomopathologiques

Sur les muqueuses les Candida produisent des lésions d'aspect congestif qui, dans le cas de l'infection à C. albicans, peuvent se couvrir de fausses membranes blanches et donner des ulcérations. Les filaments et les levures pénètrent la sous-muqueuse et s'étendent même jusque dans l'épaisseur de la musculature. Cette pénétration s'observe non seulement dans l'infection à C. albicans mais également avec d'autres Candida (exemple : le cas R. de

pneumopathie à C. pseudotropicalis où la biopsie bronchique montre l'envahissement par des levures non seulement de la sous-muqueuse, mais également du cartilage des bronches).

En cas de dissémination sanguine tous les organes peuvent être atteints. Les fig. 18, 19 et 20 montrent l'aspect des levures et des filaments de Candida dans le poumon et le rein du cas Soi, nourrisson atteint de muguet généralisé. Les lésions sont constituées par des granulomes inflammatoires plus ou moins ulcérés. Dans la corticale du rein ces lésions se trouvent autour des vaisseaux ; dans la médullaire elles se trouvent souvent dans la lumière des tubes rénaux dilatés.

Signification pathologique des Candida à l'examen direct.

A l'examen direct, la présence de filaments et de levures bourgeonnantes de Candida prend une signification pathologique lorsque

1°) les éléments fongiques s'observent d'une façon exclusive et prédominant par rapport à la flore microbienne,

2°) il existe plusieurs éléments fongiques par champ microscopique, même en présence d'une flore microbienne abondante.

Identification des Candida isolés en culture

Sur 1166 prélèvements pathologiques ou cultures examinés au Service de Mycologie de l'Institut Pasteur au cours des quatre dernières années, 342 souches de Candida ont été isolées et identifiées. Dans environ 80% des cas il s'agissait de prélèvements sur des sujets suspects de candidose provenant de divers services hospitaliers (en particulier des Services de Dermatologie et de Pédiatrie) ; dans le reste il s'agissait de cultures envoyées pour identification par divers laboratoires d'analyses de Paris ou de province, cultures isolées également de sujets suspects de mycose.

Les résultats de l'identification et l'origine des souches isolées sont résumés dans le tableau II. D'après ce tableau on constate que C. albicans est l'espèce la plus souvent rencontrée dans les prélèvements (78,7%) suivie de C. tropicalis (7,6%), de Candida du groupe krusei (7,6%), de C. pseudotropicalis (4,4%) et C. guilliermondi (1,7%).

Origine des espèces des CANDIDA identifiées au cours des
analyses effectuées de 1952 à 1956

CANDIDA identifiées	Nombre de souches	Origine des prélèvements										pourcentage
		bouche	crachats	selles	tubage gastrique	sang	urine	pus abcès	vagin	peau	ongles	
AFRICAINS	269	60	48	42	15	4	16	5	33	4	42	78,7
TROPICALIS	26	6	11		2		2		4	1		7,6
PSEUDOTROPICALIS	15	4	6	1	2		1			1		4,4
groupe KRUSEI	26	1	4		1		3	2	7	3	5	7,6
GUILLERMONDI	56		4							2		1,7
TOTAL	342	71	73	43	20	4	22	7	44	11	47	100 -

Le tableau III indique les rapports entre des Candida isolés et les manifestations pathologiques liées à ces organismes. La pathogénicité de C. albicans a été manifeste dans 155 cas sur 269 où cette espèce a été isolée, tandis que le nombre de manifestations pathologiques attribuées aux autres Candida a été beaucoup plus réduit. C. albicans a été trouvée dans les prélèvements les plus variés. La mise en évidence de C. albicans dans les prélèvements de sang, d'urine, de pus d'abcès, de peau et d'ongles a été toujours liée à des manifestations caractéristiques de candidose, qui seront décrites dans la deuxième partie. En revanche, Candida albicans de la bouche, des crachats, des selles, des tubages gastriques et du vagin, se trouvait dans certains cas comme saprophyte banal, dans d'autres, jouait un rôle pathogène.

C. tropicalis et C. pseudotropicalis ont été isolés principalement dans les prélèvements de la muqueuse bronchique et buccale. Les Candida du groupe krusei ont été surtout isolées dans des prélèvements cutanés et vaginaux. Ces Candida ont été rarement responsables de manifestations pathologiques. C. guilliermondi trouvé dans les crachats et sur la peau était uniquement saprophyte.

Caractères des souches isolées

Le tableau IV indique des caractères généraux que nous avons trouvés pour les souches isolées et pour quelques souches type de collection entretenues depuis plusieurs années. Signalons dès maintenant qu'aucune différence entre les caractères généraux mentionnés n'a été trouvée entre les souches d'isolement récent (dont la plupart provenaient de sujets soumis à des traitements antibiotiques antibactériens) et les souches type de collection.

Caractères morphologiques

Morphologie des colonies - Les caractères macroscopiques des colonies sur les milieux gélosés ne permettent pas de différencier les diverses espèces de Candida ; ils permettent seulement de distinguer les Candida à colonies crémeuses et blanchâtres, des Cryptococcus (Torulopsis) à colonies pigmentées (ocre) et muqueuses et de certaines levures à pigment noir ou rouge. La plupart des colonies de Candida sont crémeuses, certaines sont plissées, d'autres mates. Le développement se fait en 24-48 heures à 25, 30 ou 37°. Le nombre de colonies de Candida isolées est d'une importance considérable pour le diagnostic d'une infection à Candida : l'abondance des Candida obtenues prenant une signification pathologique.

La formation d'un dépôt au fond du tube, d'anneau ou de voile à la surface du milieu liquide est fréquemment utilisée comme

RAPPORT entre les CANDIDA ISOLÉS et les
MANIFESTATIONS PATHOLOGIQUES

Espèce de CANDIDA	Nombre de souches isolées	Manifestations cliniques en relation avec les CANDIDA
C. albicans	269	155 cas 19 candidoses généralisées avec muguet 34 candidoses digestives avec muguet 50 candidoses cutanées (onyxis, intertrigo, abcès) 11 candidoses buccales (glossites, labialites) 2 langues noires 33 vaginites 6 pneumopathies
C. tropicalis	26	8 cas 2 pneumopathies 4 vaginites 1 amygdalite 1 langue noire
C. pseudotropicalis	15	3 cas 1 pneumopathie 2 langues noires
C. groupe Krusei	26	8 cas 1 abcès sous-cutané (C. parakrusei) 7 vaginites

CARACTÈRES PHYSIOLOGIQUES

Souches étudiées	Morphologiques			Zymogramme					Auxanogramme de C					Auxanogramme de N					Pouvoir pathogène pour le lapin: mortalité °°°	
	chlamydospores	anneau	voile	Glucose	Saccharose	Maltose	Lactose	Raffinose	Glucose	Saccharose	Maltose	Lactose	Raffinose	Peptone	Asparagine	Urée	SO ⁴ (NH ⁴) ²	NO ³ K		
<u>C.albicans</u>	+	-	°	AG	A	AG	O	O	O	+	+	+	-	-	+	+	+	+	-	100 %
<u>C.tropicalis</u>	-	+	+°°	AG	AG	AG	O	O	O	+	+	+	-	-	+	+	+	+	-	50 %
<u>C.pelliculosa</u>	-	-	+	AG	AG	AG	O	AG	AG	+	+	+	-	-	+	+	+	+	+	
<u>C.pseudotropicalis</u>	-	++	-	AG	AG	O	AG	AG	AG	+	+	+	-	+	+	+	+	+	-	nulle
<u>C.guillermondi</u>	-	+	++	AG	AG	O	O	O	AG	+	+	++	-	+	+	+	+	+	+	nulle
<u>C.krusei</u>	-	++	+	AG	O	O	O	O	O	+	-	-	-	-	+	+	+	+	+	nulle
<u>C.parakrusei</u>	-	+	++	AG	O	O	O	O	O	+	+	+	-	-	+	+	+	+	+	nulle
<u>C.zeylanoides</u>	-	+	-	O	O	O	O	O	O	+	-	-	-	-	+	+	+	+	-	nulle

° nous n'avons pas rencontré la variété triadis qui forme un voile
 °° une seule souche n'a pas produit de voile
 °°° chiffre exprimant le pourcentage des souches provoquant la mort du lapin.

critère de classification des levures. Les résultats obtenus avec les souches de Candida en milieu liquide glucosé de Sabouraud sont les suivants :

- a) aucune des souches de C. albicans ne produit de voile ; toutes produisent seulement un dépôt. LANGERON a distingué une espèce particulière, C. triadis, qui ne diffère de C. albicans que par la formation d'un voile et d'un pigment jaunâtre. Nous n'avons pas rencontré cette souche, qui d'ailleurs est considérée comme une variété rare de C. albicans
- b) toutes les souches de C. krusei produisent un voile muqueux.
- c) la souche de C. parakrusei isolée ne produit pas de voile et ceci est en accord avec les descriptions classiques.
- d) toutes les souches de C. tropicalis, à l'exception d'une seule produisent un voile aéré.
- e) trois souches de C. guillermondi ne forment pas de voile ; une seule souche de cette espèce a formé un voile, s'identifiant ainsi à la variété membranaefaciens, récemment décrite par LODDER et KREGER VAN RIJ.

La formation ou l'absence de voile ne semble être qu'un caractère secondaire dans la détermination des espèces de Candida. Elle est utile seulement comme critère d'orientation à côté des caractères de fermentation et d'assimilation des sucres. Ainsi une levure qui fait fermenter le glucose peut être C. krusei ou C. parakrusei. La présence de voile oriente le diagnostic vers C. krusei et la confirmation peut être donnée par l'assimilation des sucres ; C. krusei assimile seulement le glucose, tandis que C. parakrusei assimile en plus le saccharose et le maltose.

Morphologie microscopique - La morphologie microscopique de Candida permet une détermination précise seulement dans le cas de l'observation des chlamydospores, grosses cellules rondes dont la paroi est très épaisse. Leur apparition permet d'affirmer avec certitude le diagnostic de l'espèce C. albicans comme l'a montré LANGERON. Toutefois, récemment MORQUER et coll. (111) ont isolé d'une blastomycose du chien, une nouvelle espèce de Candida qu'ils nomment C. pseudotumoralis qui produit comme C. albicans des chlamydospores, mais qui diffère par les caractères fermentaires (glucose, saccharose, maltose et galactose fermentés) et l'assimilation des sucres. En ce qui concerne les autres espèces de Candida, la morphologie microscopique est de peu d'utilité pratique à cause de son extrême variabilité.

Chlamydospores de C. albicans - Nous signalons l'aspect particulier des chlamydospores de C. albicans à l'examen au microscope à contraste de phase. Les chlamydospores attirent l'attention par leur aspect brillant, contrastant avec l'aspect sombre des blastospores, des filaments et du fond de la préparation ; l'examen en contraste de phase présente une utilité incontestable pour la recherche pratique des chlamydospores.

De tous les milieux étudiés ("corn-meal agar", maïs maltosé, amidon soluble peptoné, tyrosine-glucose), le milieu pomme de terre carotte à la température de 25° nous a paru favoriser le plus la filamentation de toutes les espèces de Candida et l'apparition des chlamydospores de C. albicans. Mais la formation de ces éléments n'est pas toujours facile à obtenir. Cela explique les nombreuses techniques et procédés décrits pour l'obtention des chlamydospores de cette espèce.

La formation de chlamydospores par C. albicans est très variable suivant les souches. Nous avons pu en isoler qui produisent des chlamydospores au premier repiquage sur gélose pomme de terre-carotte après 48 heures de séjour à 25° ; d'autres n'en produisent qu'après 10 à 15 jours. En général 50% des souches produisent des chlamydospores sur milieu PC au premier repiquage. La grande majorité produisent des chlamydospores caractéristiques au deuxième passage sur le milieu PC. L'explication de l'action favorable du milieu PC, milieu riche en polysides, sur la formation des chlamydospores peut être recherchée dans les travaux de NICKERSON et MANKOWSKI (117). Ces auteurs montrent l'importance d'un polyside comme l'amidon purifié, dépourvu de glucose, dans la filamentation de C. albicans. L'addition de glucose ou de cystéine à un milieu synthétique à base d'amidon comme source de carbone, de sulfate d'ammonium comme source d'azote et de biotine comme facteur de croissance empêche la filamentation et la formation de chlamydospores de C. albicans.

Au cours des identifications nous avons trouvé 7 souches de C. albicans qui, au premier repiquage n'ont pas donné de chlamydospores. Au deuxième repiquage sur PC, 5 de ces 7 souches ont produit des chlamydospores caractéristiques au premier repiquage sur PC après un passage sur le milieu de Levine eosine-bleu de méthylène ou sur le milieu peptoné à 10%, en atmosphère enrichie en CO₂ et à 37°.

La souche de Candida n° 161, fraîchement isolée d'un crachat de malade, ne forme pas de chlamydospores sur pomme de terre-carotte ni au premier repiquage, ni au second. Une culture en atmosphère CO₂ à 37° pendant 48 heures sur milieu LEM ou simplement sur milieu peptoné, repiquée sur PC à 25° donne en 48 heures les chlamydospores caractéristiques de C. albicans. En utilisant cette méthode le diagnostic d'espèce a pu être établi en quatre jours.

L'augmentation de la tension en CO_2 comme facteur stimulant la filamentation avait été signalée depuis longtemps, mais l'emploi pratique de cette observation dans la détermination des Candida n'avait pas été envisagé. La méthode de Weld de différenciation de C. albicans des autres Candida dans une atmosphère enrichie en CO_2 à 37° nous a paru pratique et bonne surtout dans les cas où la formation de chlamydospores caractéristiques à C. albicans n'était pas obtenue après deux passages sur PC. Par cette méthode nous avons étudié 24 souches de C. albicans, 1 souche de C. tropicalis, 1 de C. guilliermondi, 1 de C. pseudotropicalis et 1 de C. parakrusei. Seules les souches de C. albicans fournissent des colonies filamenteuses en 48 heures à 37° en atmosphère de CO_2 sur le milieu LEM ou le milieu simplifié à 10% de peptone ; les autres Candida forment seulement des colonies levuriformes. Les colonies de C. albicans présentent un pseudomycélium avec des blastospores en grappes et surtout des filaments terminés par une spore ronde, de dimensions beaucoup plus grandes que les spores habituelles. Cette forme ronde n'a pas la paroi épaisse des chlamydospores typiques obtenues sur milieu pomme de terre-carotte, mais elle peut être considérée comme une chlamydospore atypique ; elle a seulement été observée chez C. albicans. Le repiquage sur PC à 25° à l'air fait apparaître en 3 ou 4 jours des chlamydospores caractéristiques.

Fermentations

La fermentation des sucres préconisée pour la première fois en 1927 par CASTELLANI pour la classification des levures pathogènes nous semble une méthode très fidèle pour déterminer les Candida.

La fermentation des sucres par la technique des tubes d'Yvan Hall nous a paru d'une grande utilité pratique. Beaucoup plus simple que celle des tubes à tampon de paraffine, elle a la même sensibilité. Les résultats obtenus pour les différentes souches étudiées sont constants si les précautions sont prises de travailler dans les mêmes conditions ; cultures jeunes, température constante autour de 25° , même inoculum. Le pH de départ (5,1 ou 7,4) n'a pas influencé la marche des fermentations. L'addition d'un indicateur coloré pour mesurer l'acidité, quoique abandonnée par LANGERON, nous paraît toutefois utile. L'acidité précède la fermentation gazeuse et peut permettre d'orienter plus tôt le diagnostic. Dans le cas d'une faible fermentation, celle du raffinose par exemple, le virage très net de l'acidité peut attirer l'attention sur une très faible fermentation. Des expériences ont été faites en remplaçant le milieu peptoné de base par des milieux contenant comme source d'azote le sulfate d'ammonium ou d'hydrolysate de caséine à 10 pour 1000, biotine 10^{-9} , thiamine 10^{-6} , solution de Berthelot X gouttes pour 1000 avec ou sans tampon phosphate. Ces milieux ont permis les mêmes fermentations des

sucres que le milieu peptoné. C'est pourquoi nous sommes restés fidèles au milieu classique peptoné à 10 pour 1000. Si l'intensité de fermentation peut varier, nous n'avons pas observé, avec la technique utilisée, de modifications des caractères fermentaires pour des souches maintenues en collection depuis plus de 15 ans ; de même, pour des souches plus récemment isolées et recontrôlées périodiquement. Ces observations sont en concordance avec les données de LANGERON et de LODDER, mais non avec celles de BENEDEK. D'après SKINNER cela tient aux techniques de fermentation employées.

La fermentation des sucres nous paraît une méthode très fidèle, permettant à elle seule la détermination de nombreuses espèces de Candida.

Assimilation des sucres et des substances azotées.

Les tests auxanographiques de BEIJERINCK ont trouvé de plus en plus de valeur dans la classification des levures. D'après WICKERHAM les tests d'assimilation du carbone sont plus sensibles en ce qui concerne la détection des systèmes enzymatiques que ceux des fermentations des sucres.

Avec la technique des disques de papier et l'utilisation d'un milieu synthétique contenant les vitamines exigées pour la croissance, les tests d'assimilation du carbone et de l'azote sont d'application rapide et facile. Les résultats sont plus précis qu'avec les autres techniques. Les substances carbonées utilisées ont été le glucose, le saccharose, le maltose ; le lactose et le raffinose quoique, d'après WICKERHAM, il y aurait intérêt dans l'avenir à augmenter le nombre des composés carbonés.

En ce qui concerne les substances azotées, LODDER (96) a montré avec justesse que seule l'assimilation du nitrate a une valeur taxonomique. En effet, toutes les espèces de Candida utilisent le sulfate d'ammonium, l'asparagine, l'urée et la peptone, substances employées couramment jusqu'à présent pour la différenciation des Candida. Le nitrate de potassium seul permet d'observer des différences ; ce produit n'est assimilé que par Candida pelliculosa. En ce qui concerne l'urée, sujette à résultats contradictoires, les divergences proviennent d'après WICKERHAM (175) des concentrations toxiques d'urée et du milieu de base déficient en vitamines. Toutes les souches de Candida que nous avons étudiées assimilent l'urée.

Besoins vitaminiques

En ce qui concerne le besoin en vitamines, SCHOPFER et BURKHOLDER ont étudié de très nombreux Candida et ont trouvé que

la biotine était facteur essentiel de croissance pour de nombreuses espèces comme C. albicans, C. stellatoidea, C. tropicalis, C. parakrusei, etc... ; d'autres espèces sont stimulées par la thiamine ou l'exigent ; d'autres enfin sont auxoautotrophes. D'après SCHOPFER l'auxohétérotrophie paraît indépendante de la position systématique des Candida ; dans la même espèce, par exemple C. tropicalis, il y a des souches et variétés auxoautotrophes et d'autres auxohétérotrophes. ROGOSA trouve 3 souches de C. pseudotropicalis qui sont déficientes en acide nicotinique, ainsi que d'autres levures qui fermentent le lactose.

Nous avons étudié le besoin en vitamines des Candida en nous adressant à de nombreuses souches de la même espèce mais isolées uniquement de prélèvements pathologiques humains. Le tableau V résume les résultats obtenus.

A l'exception de 3 souches du groupe C. krusei, toutes les souches de Candida sont auxohétérotrophes et exigent la biotine comme facteur de croissance. Les besoins vitaminiques sont les mêmes, qu'il s'agisse de souches d'isolement récent ou de souches de collection entretenues régulièrement sur le milieu de Sabouraud depuis plus de 10 ans. Des espèces telles que C. albicans (32 souches récemment isolées et 3 souches de collection), C. tropicalis (10 souches dont 3 de collection) n'exigent que la biotine pour leur croissance en milieu synthétique ; d'autres espèces (Candida pseudotropicalis, Candida du groupe krusei) ont des exigences multiples. C. pseudotropicalis qui exige constamment l'acide nicotinique en plus de la biotine, constitue une espèce particulièrement intéressante ; certaines souches de cette espèce exigent, de plus, la thiamine et la pyridoxine et sont stimulées par l'acide pantothénique et la pyridoxine. Nous avons pu vérifier au cours de cette étude, la remarque de ROGOSA qui signale le fait que les levures qui fermentent le lactose exigent l'acide nicotinique. En effet, par définition, les souches de C. pseudotropicalis étudiées fermentent le lactose ; et nous avons constaté la même perte de pouvoir de synthétiser l'acide nicotinique chez trois autres levures fermentant le lactose, appartenant à l'espèce Saccharomyces lactis. L'indole, l'acide anthranilique, le tryptophane, la cynurénine, l'acide 3-hydroxyanthranilique ne peuvent remplacer l'acide nicotinique.

Dans le groupe Krusei, nous avons réuni des Candida qui répondent aux mêmes caractères de fermentation (glucose +) mais qui diffèrent par leurs caractères auxanographiques ; il comprend des espèces voisines des C. krusei ou C. parakrusei. Certains caractères physiologiques de plusieurs de ces souches se sont montrés instables et ne nous ont pas permis de les classer définitivement, cependant leurs besoins vitaminiques sont constants ; ces besoins sont multiples et incluent en plus de la biotine ; la thiamine, la pyridoxine et l'acide nicotinique. Une étude plus approfondie des caractères

Besoins vitaminiques des Candida

Souches	Nombre de souches	Facteurs essentiels de croissance	Facteurs stimulant la croissance
C. albicans	35	Biotine	0
C. tropicalis	10	Biotine	0
C. pelliculosa	2	Biotine	0
C. guilliermondi	1	Biotine	0
C. pseudotropicalis	6	Biotine, acide nicotinique	0
"	1	Biotine, acide nicotinique, thiamine (thiazole), pyridoxine	0
"	2	Biotine, acide nicotinique	Acide panthoténique
"	1	Biotine, acide nicotinique	Pyridoxine
C. groupe krusei	2	Biotine, acide nicotinique, thiamine, (pyrimidine+thiazole), pyridoxine	0
"	4	Biotine, thiamine (pyrimidine+thiazole) pyridoxine	0
"	2	Biotine	0
"	3	0	0

physiologiques de ces souches en relation avec la perte du pouvoir de synthétiser des vitamines nous permettra de préciser leur position systématique.

Pouvoir pathogène des Candida pour les animaux de laboratoire

C. albicans - Le pouvoir pathogène de C. albicans pour le lapin s'est montré d'une constance remarquable. Une vingtaine de souches de C. albicans inoculées par voie intraveineuse au lapin ont provoqué toujours la mort de l'animal en trois à sept jours. La mort est souvent précédée d'une paralysie du train postérieur. Ce pouvoir pathogène est constamment retrouvé, même pour des souches d'isolement ancien. Les souches de C. albicans isolées de sujets présentant des infections consécutives aux traitements antibiotiques ne paraissent pas présenter des modifications de virulence.

Le tableau anatomo-pathologique du lapin infecté par C. albicans est décrit en détail par G. SEGRETAIN. Il a été retrouvé dans la plupart des cas. A l'autopsie on remarque les poumons fortement congestionnés, les reins gros et présentant souvent des microabcès, les méninges congestionnées. A l'examen des coupes, la coloration de Dominici donne d'intéressants détails sur l'aspect des parasites et le type des lésions et la coloration de Hotchkiss sur la morphologie des éléments mycosiques ; par contre, l'hématoxyline-éosine colore mal les Candida. C. albicans se présente dans tous les cas sous forme filamenteuse à articles de longueur variable et sous forme de levures rondes ou ovales, bourgeonnantes. La forme filamenteuse prédomine surtout dans le rein et dans le cerveau. Dans les poumons nous n'avons pu déceler de parasites ; la rate présente peu de parasites ; en revanche le rein et le cerveau, dans leurs zones corticales, présentent de nombreux abcès et infiltrats inflammatoires dans lesquels on trouve des amas de filaments assez longs et des levures. Dans le cerveau, la filamentation est particulièrement marquée et on voit souvent des filaments entourés ou non d'une faible réaction cellulaire. Les infiltrats périvasculaires sont fréquents. Les rétrocultures des organes internes sont positives.

Une infection localisée au tube digestif peut être obtenue par inoculation intragastrique de Candida albicans ; nous avons préconisé cette infection expérimentale au cours des essais thérapeutiques sur la nystatine afin d'obtenir une infection expérimentale plus proche de l'infection humaine.

Tout dernièrement, HAZEN et BROWN (68) ont obtenu la reproduction expérimentale des lésions de muguet chez des lapins inoculés par voie buccale avec une suspension de C. albicans. Seulement les lapins traités préalablement par chlortetracycline par voie buccale également (50 mg par kg pendant 5 jours) ont présenté des lésions de la muqueuse buccale.

Dans nos expériences, sur des lapins pesant 2,5 à 3 kg, utilisant la même technique, nous n'avons pu reproduire les lésions cliniques de muguet. Nous avons toutefois obtenu une infection inapparente cliniquement, mais décelable par des cultures positives de C. albicans. Ces prélèvements buccaux se maintiennent positifs au moins dix jours après l'arrêt de l'inoculation ce qui permet l'étude de l'efficacité des agents antifongiques. L'examen des coupes de la langue des lapins infectés montre la présence de levures et de filaments dans les papilles de la couche dermique. Cette observation prouve qu'une infection à C. albicans peut exister même en absence de lésions cliniques manifestes.

D'autres animaux comme la souris et le rat peuvent être expérimentés (1, 58). La souris est moins sensible que le lapin et pour obtenir une mortalité constante il faut utiliser des doses importantes par voie intraveineuse (1). Par voie péritonéale on obtient en général 50% de mortalité. HAZEN et BROWN (15, 68) ont pu obtenir 100% de mortalité en ajoutant à l'inoculum de l'auroéomycine ou de la chloromycétine. L'adjonction de mucine à 5% à une suspension de 1% de C. albicans a permis à ANSEL et GAUTHIER d'obtenir une infection mortelle entre 3 et 5 jours après l'inoculation pour les souris mâles. Les souris femelles font des infections plus lentes évoluant au moins pendant 15 jours, soit se terminant par la mort, soit passant à la chronicité. Une étude anatomopathologique détaillée de la candidose expérimentale de la souris vient d'être publiée par ADRIANO et SCHWARZ (1).

La pathogénicité d'autres espèces de C. albicans et C. tropicalis vient d'être mentionnée dans quelques travaux tout récents. Une souche de C. pseudotropicalis isolée dans un cas de candidose généralisée aiguë avec septicémie s'est montrée pathogène pour le cobaye qui a présenté une infection mortelle avec des abcès rénaux (15). D'autre part, MANKOWSKI signale la pathogénicité de quelques souches de C. krusei et C. parakrusei pour la souris inoculée par voie intraveineuse ou intrapéritonéale associée à la mucine gastrique, mais son étude nécessite une confirmation anatomopathologique.

Candida tropicalis

CROIZAT et ROUSSET (31) avaient signalé qu'une souche de Candida tropicalis provoquait chez le lapin une infection non mortelle ; le lapin présentait dix jours après l'inoculation des lésions du rein de type infarctus. MACKINNON a obtenu des lésions semblables, qu'il appelle lésions "d'élimination", parce qu'elles sont provoquées par l'élimination des filaments.

Sur 6 souches de C. tropicalis que nous avons étudiées, 3 souches inoculées immédiatement après leur isolement provoquent la mort du lapin au bout de sept jours. Les lésions anatomo-pathologiques du lapin sont semblables à celles provoquées par C. albicans : même

tableau macroscopique, même type d'abcès, infiltrats inflammatoires, congestion, etc... La seule différence que nous avons trouvée réside dans la forme des parasites. Dans l'infection à C. tropicalis prédominent les formes levures, les rares filaments observés sont à articles courts, aux extrémités plus ou moins renflées. Les trois autres souches de C. tropicalis non mortelles pour le lapin, ont toutefois provoqué des lésions rénales et cérébrales du type abcès avec des parasites levuriformes, comparables aux lésions précédentes.

Autres Candida

Aucune autre espèce de Candida ne s'est montrée pathogène pour le lapin.

Quelle est la signification pathologique qu'on doit accorder aux Candida isolés des prélèvements ?

C'est la question clef du diagnostic de laboratoire des infections à Candida.

La valeur qu'on doit accorder aux Candida isolés est en fonction des éléments suivants :

1°) Nombre de colonies de Candida isolées des prélèvements des lésions - Si ce nombre est considérable, allant de plusieurs colonies isolées par tube de culture à une nappe de colonies, la présence des Candida, indépendamment de l'espèce isolée, peut prendre une signification pathologique. Si le nombre est réduit, c'est-à-dire ne dépasse pas une colonie par tube de Sabouraud ensemencé richement avec le produit pathologique, la signification est discutable ; elle s'applique surtout pour des prélèvements de bouche, de selles, de crachats et squames cutanés où les divers Candida peuvent se trouver à l'état saprophytique. Dans les cas de saprophytisme, les Candida sont en nombre assez réduit, décelables en général uniquement par culture et aussi dans la proportion où on les trouve dans les différentes manifestations appelées candidoses.

2°) Espèce et origine du Candida isolé - L'identification de C. albicans a une signification pathogène plus grande que celle des autres espèces mais sans connaître les données cliniques du malade et la quantité d'éléments fongiques trouvés dans le prélèvement on ne peut lui accorder une valeur pathologique que dans certains cas. Tel est le cas de C. albicans trouvé dans des lésions cutanées ou dans les ongles. Du fait que cette espèce ne se trouve pas à l'état saprophytique sur les téguments, mais seulement sur les muqueuses. La présence de C. albicans dans les lésions cutanées prend donc une valeur pathologique certaine. Ce n'est pas le cas des autres Candida qui se trouvent habituellement saprophytes de la peau et des muqueuses.

Dans l'urine récoltée stérilement et dans le sang, les Candida n'ont été trouvés que dans des conditions pathologiques.

3°) de la manifestation clinique provoquée qui peut être caractéristique d'une candidose, comme le muguet par exemple.

CONCLUSION et RESUME

A l'examen direct, le diagnostic des Candida se fait d'après la présence de levures accompagnées ou non de filaments mycéliens. Les Candida prennent une signification pathologique lorsque les éléments fongiques s'observent d'une façon exclusive et prédominante par rapport à la flore microbienne.

Le diagnostic d'espèce de Candida ne peut pas être fait d'après la morphologie dans les lésions. Seulement l'étude mycologique de la culture pure isolée sur le milieu de Sabouraud permet l'identification de l'espèce.

Les caractères morphologiques et physiologiques de 342 souches de Candida isolées de divers prélèvements pathologiques ont permis l'identification de C. albicans (269 souches), C. tropicalis (26 souches), C. pseudotropicalis (15 souches), C. guilliermondi (3 souches), C. groupe krusei (26 souches). Certaines souches de C. albicans, C. tropicalis, C. pseudotropicalis, C. krusei et C. parakrusei ont provoqué des manifestations pathologiques évidentes, souvent consécutives à un traitement intense par les antibiotiques.

L'apparition de chlamydospores caractéristiques de l'espèce C. albicans a été provoquée dans la majorité des souches après deux cultures successives de trois jours sur le milieu gélose pomme de terre carotte à 25°. Une nouvelle méthode rapide d'identification basée sur la culture dans un milieu peptoné à 37° en atmosphère de 10-20% de CO₂ s'est montrée utile pour l'identification de souches difficilement productrices de chlamydospores. L'obtention de chlamydospores de C. albicans, nous dispense de rechercher les autres critères de détermination.

Les modifications apportées aux techniques fermentaires et auxanographiques se sont montrées d'intérêt pratique et fidèles, permettant la détermination des caractères physiologiques des souches isolées. On recourt à cette détermination si au bout de 10 jours les chlamydospores de C. albicans ne sont pas obtenues.

100 % des souches de C. albicans provoquent une infection mortelle du lapin en trois à sept jours, ainsi que 50% des souches de C. tropicalis ; aucune autre espèce de Candida ne s'est montrée pathogène pour le lapin.

PLANCHE I

Aspect de *C. albicans* et d'autres champignons rencontrés dans les prélèvements pathologiques.

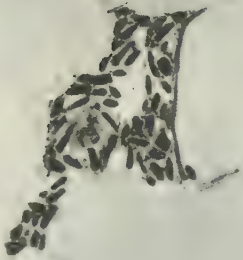


Fig. 1 - Frottis de muguet buccal (levures et filaments de *Candida albicans*).
X 600 - Bleu de méthylène.

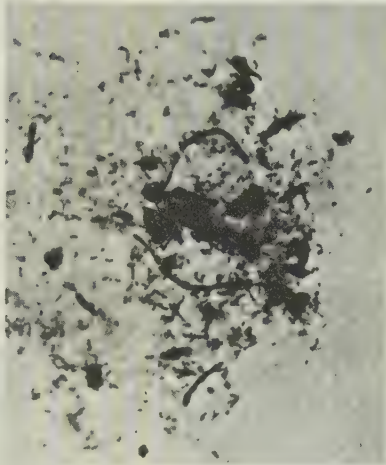


Fig. 2 - Frottis de selles: filaments et leugues de *C. albicans*.
X 600 - Bleu de méthylène.

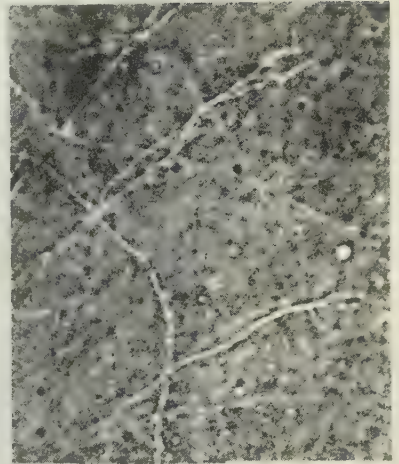


Fig. 3 - Filaments et spores de *C. albicans* dans les débris d'ongles.
Potasse 40%.
Contraste de phase X 350.

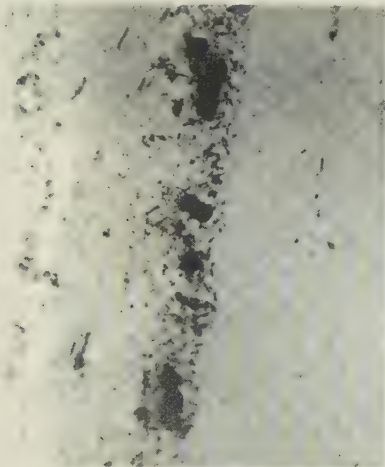


Fig. 4 - Leugues du type *Cryptococcus* dans les selles.
X 600. Bleu de méthylène.

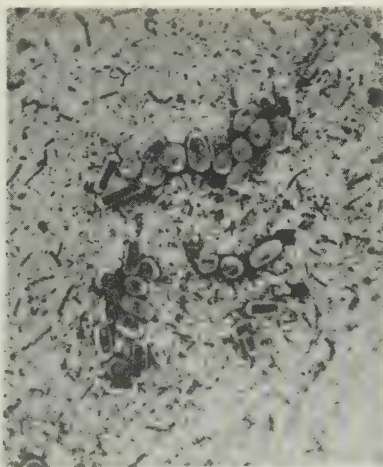


Fig. 5 - Frottis de selles: arthrospores de *Geotrichum*.
X 380. Bleu de méthylène.

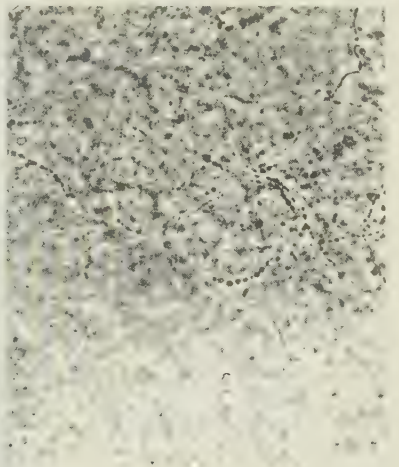
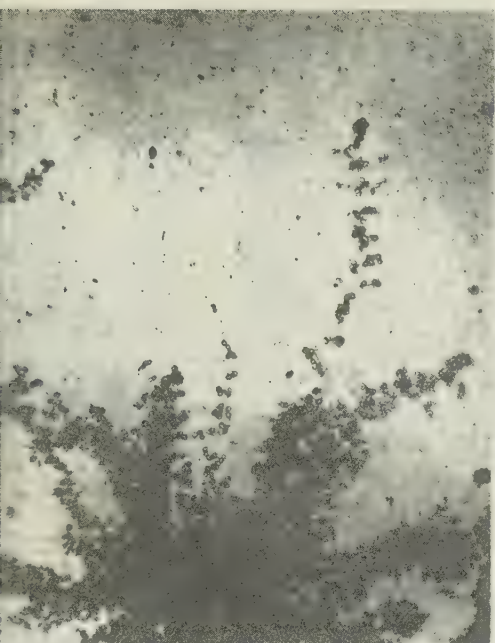


Fig. 6 - Filaments et arthrospores de *Trichophyton* (débris d'ongles).
Potasse 40%.
Contraste de phase X 350.

PLANCHE II

Aspect de *Candida albicans* en culture



Culture sur lame de *C. albicans*. Milieu pomme de
carotte gélifié. Filaments portant blastospores et chla-
mospores. X 87.

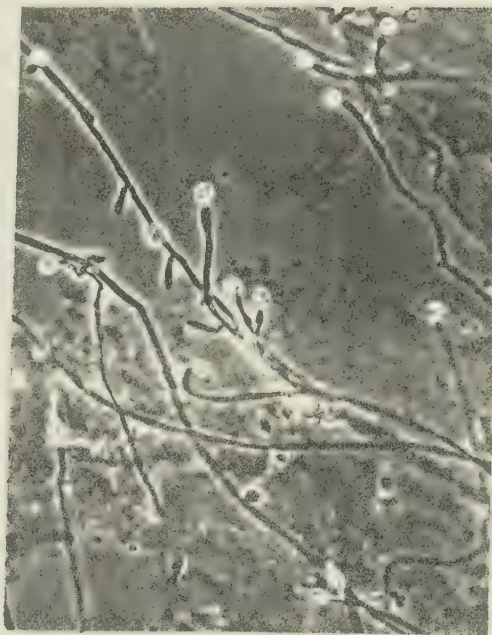


Fig. 8 - Filaments et chlamydospores de *C. albicans*.
Contraste de phase - X 380

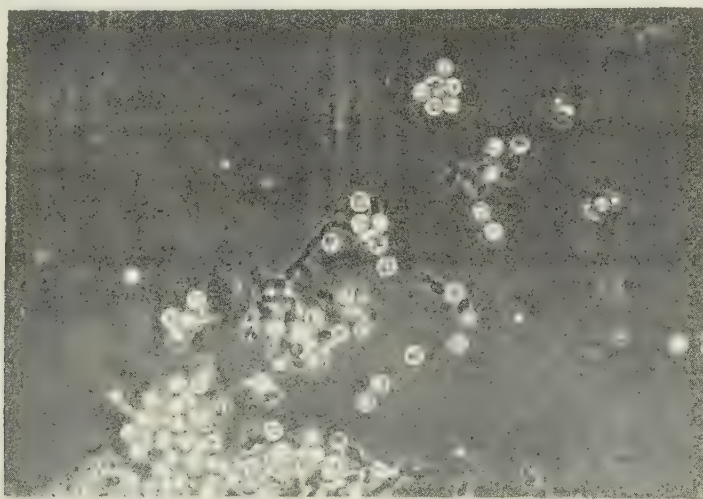


Fig. 9 - Chlamydospores, levures et filaments de *C. albicans* obtenus
Contraste de phase - X 380.

PLANCHE III

Fermentation de quelques espèces de *Candida*

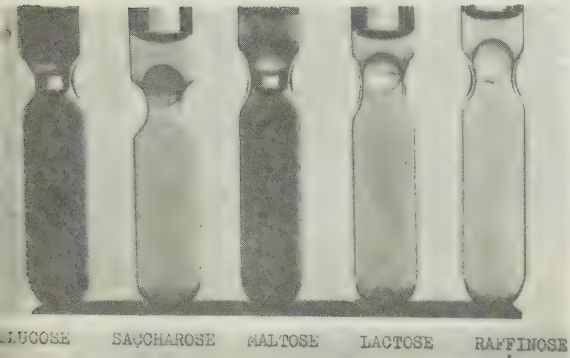


Fig. 10 - Fermentation et acidification du glucose et du maltose. Acidification du saccharose (*C. albicans*). La fermentation s'observe par l'apparition de bulles d'air et l'acidification par virage de l'indicateur qui donne la couleur sombre des tubes acidifiés.

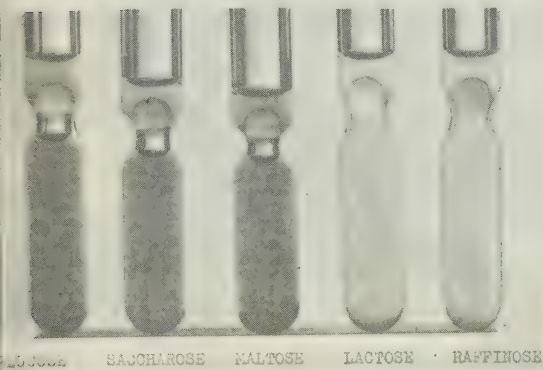


Fig. 11 - Fermentation et acidification du glucose, du saccharose et du maltose.
(*C. du groupe tropicalis*)

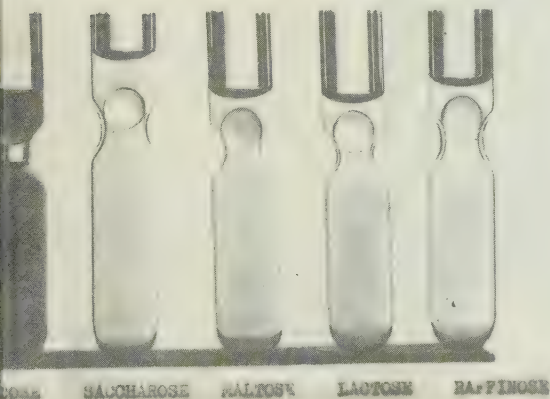


Fig. 12 - Fermentation et acidification du glucose seul.
(*C. du groupe krusei*)

Aspect des *Candida* dans les tissus du lapin
(Infection expérimentale)

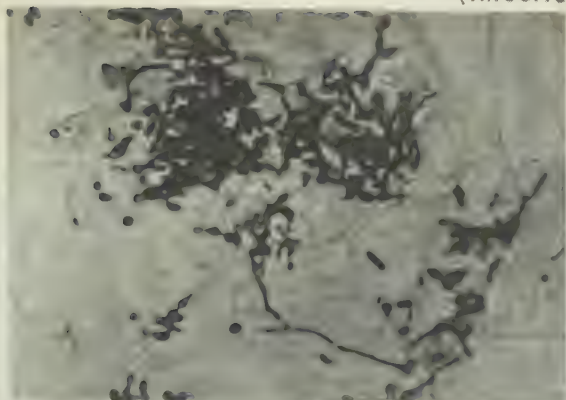


Fig. 13 - Rein : Levures et filaments de *Candida albicans*,
Hotchkiss-Mac Mannus - X 660



Fig. 14 - Cerveau : Rares levures et nombreux filaments de
C. albicans - Hotchkiss - Mac Mannus - X 660



Fig. 15 - Foie : Abscès disséminés à *C. albicans*, Hotchkiss-
Mac Mannus X 150.

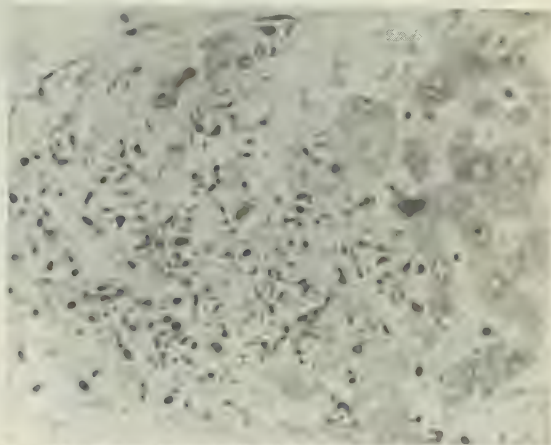


Fig. 16 - Foie : Abscès à *C. albicans*,
Bleu de toluidine - X 640.

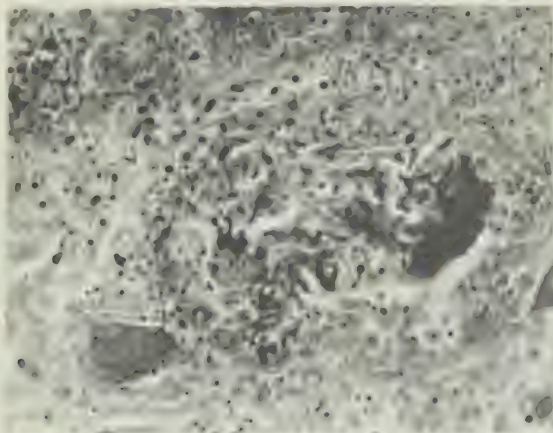


Fig. 17 - Cerveau : Levures de *C. tropicalis*,
Hotchkiss-Mac Mannus - X 660.

PLANCHE V

.. Aspect de *Candida albicans* dans les tissus humains
(Cas Soi : nourrisson atteint de candidose généralisée)



Fig. 18 - Poumon : Levures et filaments mycéliens.
Hotchkiss - Mac Mannus - X 450

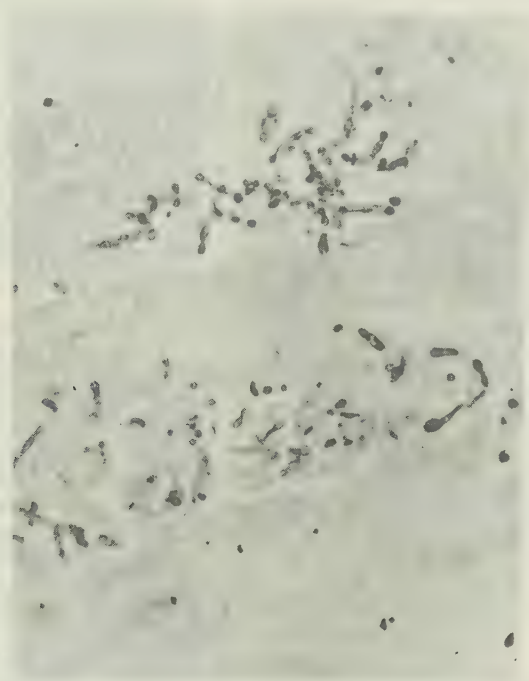


Fig. 19 - Rein.
Hotchkiss - Mac Mannus - X 450 .

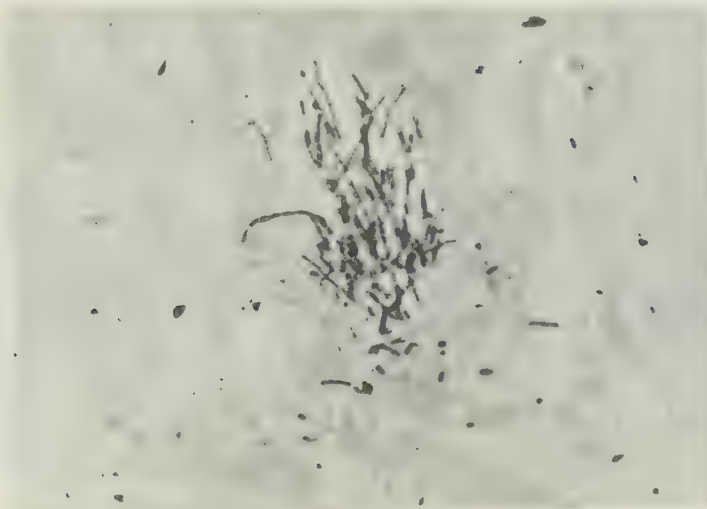


Fig. 20 - Rein
Hotchkiss - Mac Mannus - X 450 .

PLANCHE VI - Manifestations chroniques cutané-muqueuses à *C. albicans*.
(Cas Cha-3 ans)



Fig. 21 - Lésions de perlèche.



Fig. 22 - Lésions de muguet.



Fig. 24 - Lésions d'onyxis et périonyxis.

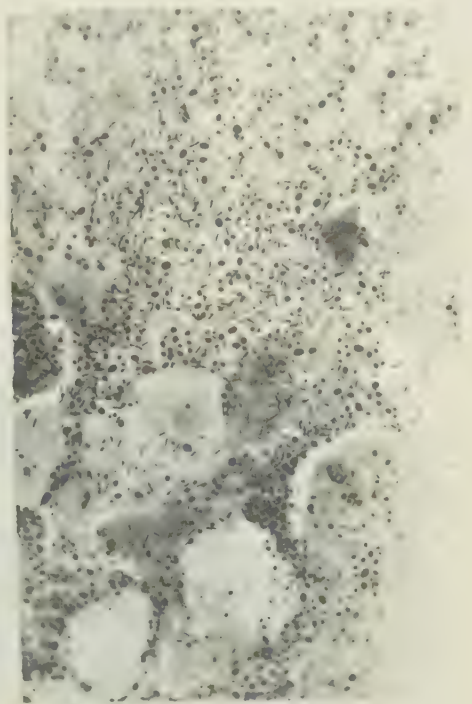


Fig. 23 - Frottis du prélèvement buccal (levures de *Candida albicans*).

Bleu de méthylène - X 350



Fig. 25 - Filaments et levures de *C. albicans* dans les ongles.

X 350 - contraste de phase.

PLANCHE VII

Divers aspects d'infection cutanée généralisée et chronique à *C. albicans*,
(Cas CO, femme âgée de 70 ans)



26 - Onyxis et périonyxis.

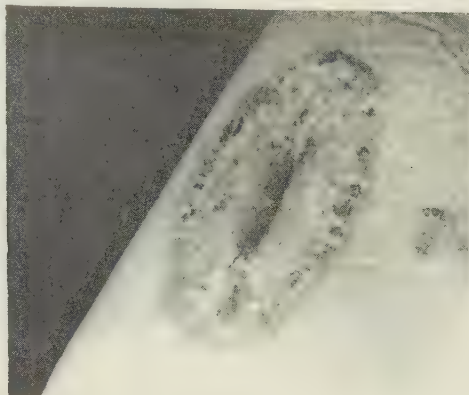


Fig. 27 - Plaque parakératosique périombilicale à *C. albicans*.



Fig. 28 - Onyxis et périonyxis et intertrigo des orteils.

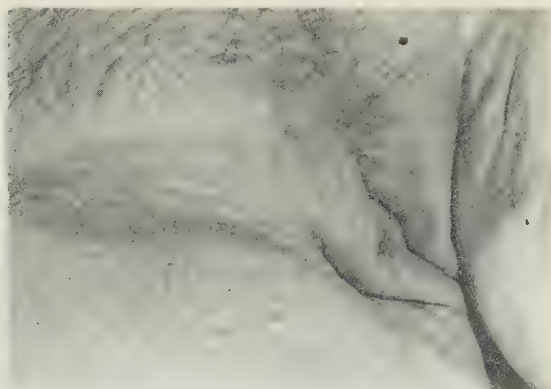


Fig. 29 - Intertrigo inguinal et périvulvaire.

PLANCHE VIII

Divers aspects de lésions buccales aiguës et chroniques à *C. albicans*.



Fig. 30 - Muguet lingual et pharyngé chez un nourrisson.



Fig. 31 et 32 - Chéilite, rhagades et glossite chroniques depuis 27 ans chez un adulte. Début par muguet à 13 ans.

DEUXIEME PARTIE

MANIFESTATIONS PATHOLOGIQUES des CANDIDA

Manifestations pathologiques où *C. albicans* est l'agent responsable

Sur les 342 souches de *Candida* isolées au Service de Mycologie de l'Institut Pasteur au cours des 4 dernières années, *C. albicans* a été l'espèce la plus souvent rencontrée dans les prélèvements (78,7 %). Le rôle pathogène de *C. albicans* a été manifeste dans 156 cas sur les 269 où cette espèce a été isolée. Les manifestations pathologiques ont été les suivantes :

Muguet buccal et ses complications cutaneo-muqueuses et viscérales :

a) Muguet buccal - Dans 60 cas, la présence de *C. albicans* était liée aux lésions de muguet buccal. Les données cliniques et les résultats des examens mycologiques de 53 cas de muguet buccal sont résumés dans le tableau I.

Les lésions typiques de muguet buccal admirablement décrites par PARROT (123, 124) ont été retrouvées dans ces cas où nous avons toujours identifié *C. albicans* isolé en abondance. L'infection buccale par *C. albicans* se présente par de nombreuses tâches blanchâtres régulièrement arrondies, de quelques millimètres de diamètre, pouvant s'agrandir et confluer de façon à former une nappe blanchâtre. Cette nappe, véritable culture in vivo de *C. albicans*, couvre dans certains cas (comme le cas n° 1) non seulement la langue, mais également la face interne des joues, le palais et le pharynx. Cet enduit blanchâtre s'installe sur une base érythémateuse. La muqueuse rouge, lisse, sèche, vernissée peut rester longtemps à ce stade avant l'apparition de plaques blanches. Ce stade est important à connaître. Le laboratoire, montrant l'abondance des éléments levuriformes dans les frottis et les cultures de ces lésions frustes, hâte le diagnostic. Par un traitement institué plus tôt, on peut empêcher l'installation des lésions typiques du muguet et de ses complications.

Sur ces 53 cas d'infections à muguet, 24 cas n'ont présenté qu'une localisation buccale. Dans ces cas, *C. albicans* a été retrouvé en abondance dans la bouche et également dans les selles. Dans certaines selles le nombre de *C. albicans* était considérable, par exemple dans le cas n° 40, il y avait 5.200.000.000 éléments fongiques par gramme de matières fécales.

Cela indique, lorsqu'il n'y a pas de troubles digestifs que les levures ne transitent pas seulement à travers le tube digestif, mais se multiplient également dans l'intestin.

b) Perlèche - La perlèche caractérisée par une rougeur limitée aux deux commissures labiales avec macération de l'épiderme accompagnait le muguet buccal de l'enfant CHA (fig. 21). Il s'agissait d'un garçon qui, à l'âge de 2 ans $\frac{1}{2}$, à la suite d'une coqueluche traitée par le chloramphénicol a fait un muguet buccal et un perlèche chroniques, puis 6 mois après, un périonyxis et onyxis des doigts. Les figures 21, 22 et 23 indiquent l'aspect au moment de notre observation, avant le traitement par la nystatine qui a amené la disparition de ces lésions buccales chroniques, en 3 jours de traitement par voie buccale.

Un autre cas de perlèche est celui du malade A.L. mentionné dans le tableau VIII (manifestations buccales) où les lésions de muguet et de perlèche, apparues à l'âge de 13 ans ont continué avec quelques rémissions pendant 27 ans. A partir des prélèvements de la lésion de perlèche de ces deux cas, de nombreuses colonies de Candida ont été isolées. Ces cas montrent indiscutablement que les lésions de perlèche peuvent être dûes non seulement aux streptocoques comme on l'a affirmé couramment, mais également à C. albicans.

c) Complications digestives du muguet buccal - Le muguet ainsi que PARROT l'avait déjà démontré dès 1869 peut s'étendre par contiguïté à toute la muqueuse digestive sous forme de muguet oesophagien, gastrique ou intestinal.

Dans les renseignements cliniques recueillis parmi les 53 cas de muguet buccal, la dysphagie, le refus de nourriture et les vomissements ont été notés dans plusieurs cas, surtout chez les nourrissons et les enfants ; ces symptômes peuvent être le signe d'une extension du muguet buccal à l'oesophage. La propagation intestinale est marquée par des troubles digestifs notamment la diarrhée qui est notée dans 19 cas. Les selles diarrhéiques de ces cas présentent de très nombreux éléments fongiques sous forme de levures et de filaments mycéliens de C. albicans (fig. n° 2) qui prédominent sur la flore microbienne. Dans le cas n° 11, le nombre de colonies de C. albicans obtenues sur le milieu de Sabouraud atteint 500.000.000 de levures par gramme de matières fécales. La diarrhée associée au muguet buccal est observée non seulement chez des nourrissons et des enfants, mais également chez quelques adultes. Mais c'est chez le nourrisson que cette manifestation clinique revêt un caractère de gravité particulière entraînant la deshydratation et la toxicose.

d) Complications dues à la dissémination sanguine du muguet - Afin de dépister une généralisation du muguet dans les cas présentant cette manifestation, en plus de la recherche des Candida dans les selles, les levures ont été cherchées dans le sang, dans les prélèvements d'urine recueillie stérilement et dans les foyers inflammatoires internes. L'examen des urines a été effectué chez la plupart des malades étudiés, l'hémoculture chez certains d'entre eux.

Septicémie - C. albicans a été trouvé dans le sang de 6 cas dont un présentait un abcès sous-cutané fessier (cas n° 6). Les maladies primaires au cours desquelles le muguet a fait son apparition étaient la leucémie dans 2 cas et la staphylococcie dans les 4 autres ; tous ces sujets étaient traités intensément et pendant de longues périodes par de nombreux antibiotiques. Le tableau clinique de ces maladies n'était pas apparemment plus grave que celui des autres cas de muguet digestif et urinaire. Notre impression est que des examens répétés pourraient permettre de trouver plus souvent C. albicans dans le sang des sujets présentant un muguet disséminé.

Abcès - La dissémination sanguine est vraisemblablement responsable des quelques cas d'abcès sous-cutanés et viscéraux. Des abcès sous-cutanés fessiers ont été observés dans 2 cas, et un abcès pleural dans un cas, tous des nourrissons. Dans les abcès, les filaments mycéliens et les levures figuraient en abondance à l'état pur ; l'identification a montré qu'il s'agissait de C. albicans. Dans un seul cas parmi les 60 malades présentant du muguet buccal, C. albicans a été isolé du liquide céphalorachidien. Il s'agissait d'un enfant du Service du Professeur Julien MARIE, qui à la suite d'une otite microbienne traitée intensément par des antibiotiques, a présenté un muguet buccal accompagné de signes d'abcès cérébral, nécessitant une intervention chirurgicale faite par Madame le Dr LEPEINTRE (*). L'examen du pus de l'abcès localisé dans la région occipitale a montré qu'il s'agissait d'une infection mixte à Candida et à Staphylocoque doré. Au laboratoire, l'examen du liquide céphalorachidien après l'opération a permis l'isolement et l'identification de C. albicans.

Dissémination rénale - La présence de C. albicans à plusieurs reprises dans les urines des 20 premiers cas du tableau VI, où le muguet est souvent associé à de sévères manifestations digestives (9 cas) et à des abcès à Candida (3 cas), peut être considérée comme une preuve formelle du passage de C. albicans dans le sang et de

(*) Nous remercions vivement Mme le Docteur LEPEINTRE pour les renseignements cliniques sur ce malade.

l'élimination rénale. Elle peut être également le reflet d'une localisation rénale métastatique non décelable cliniquement ; ainsi chez un nourrisson sans muguet mais présentant plusieurs urocultures positives pour C. albicans, à l'autopsie, on a trouvé de multiples abcès rénaux à C. albicans, ce qui soutient cette hypothèse (35). Dans le cas n° 8 (tableau VI) du nourrisson Mic présentant un muguet au cours d'une infection otopharyngée microbienne traitée par des antibiotiques, une hématurie importante s'est installée accompagnée de la présence de C. albicans dans les urines. Le traitement par la nystatine par voie buccale (tableau XIII) pendant 4 jours a amené la disparition de l'hématurie ainsi que de toutes les autres manifestations dues à C. albicans (35).

e) Complications pulmonaires - Il est difficile d'apprécier l'extension du muguet aux voies respiratoires supérieures. L'examen de laboratoire des expectorations ou le tubage gastrique ne peuvent pas affirmer le diagnostic, les prélèvements pouvant être contaminés par les C. albicans de la bouche. La bronchoscopie n'est pas toujours possible surtout pour les enfants en bas âge. Les seuls cas où l'extension du muguet a été démontrée sont les suivants : 1°) le cas de l'enfant Bed (observation clinique du Dr BROWAELS) qui, après une affection grippale avec oedème laryngé nécessitant une trachéotomie et traité longtemps par des antibiotiques (auréomycine en particulier), a fait un muguet avec dissémination trachéale et bronchique. L'issue a été fatale et les lésions prouvées histologiquement. C. albicans a été trouvé en abondance dans les crachats.

2°) le cas du malade N.. (observation clinique des Drs FAUCONNIER et ROMIEUX) ; il s'agit d'un éthylique de 34 ans avec subdelirium tremens dont le muguet installé brusquement dans la bouche s'est étendu à toute la trachée et au poumon. (foyer de condensation pulmonaire de la base droite non existant avant le muguet). Ces complications ont entraîné la mort du sujet par asphyxie sans qu'un traitement antimycosique soit institué.

f) Complications vaginales - Les seuls cas où la vulvovaginite a accompagné le muguet sont : 1°) le cas n° 1 du tableau : chez une fillette de 8 ans le muguet et la vulvovaginite sont apparus au cours d'une leucémie longuement traitée par des antibiotiques associés et par la cortisone. L'infection était généralisée ; l'hémoculture et l'uroculture montraient la présence de C. albicans. 2°) le cas d'une femme adulte (tableau IX) où le muguet, la vulvovaginite, l'onyxis et le périonyxis des doigts sont apparus après un traitement intense et prolongé aux antibiotiques.

De nombreux autres cas de vulvovaginite observés surtout chez l'adulte n'étaient pas accompagnés de muguet.

g) Complications cutanées - Une éruption du type rash est observée dans plusieurs cas de muguet chez le nourrisson, ainsi que des érythèmes fessiers.

L'onyxis et le périonyxis dont la description détaillée est faite dans un des chapitres suivants ont été observés associés au muguet dans 2 cas dont un chez un enfant de 2 ans (cas Cha) et un autre chez une femme adulte. Dans le cas de l'enfant Cha le périonyxis et l'onyxis de cinq doigts de mains sont apparus 6 mois après l'installation du muguet qui avait suivi un traitement par le chloramphénicol.

Circonstances étiologiques du muguet et de ses complications.

Fréquence - Sans posséder une statistique comparative, notre impression générale est que le nombre de cas de muguet compliqué de manifestations intestinales, urinaires ou viscérales a augmenté considérablement depuis l'emploi à hautes doses d'antibiotiques associés.

Age - Les cas de muguet s'observent actuellement non seulement chez le nouveau-né comme jadis, mais également chez des enfants plus grands et même, mais plus rarement, chez l'adulte. La grande majorité de sujets atteints de muguet est constituée par les enfants en particulier par les nourrissons. Sur 53 cas on note seulement 10 adultes et 1 vieillard. Le reste est partagé entre 8 prématurés, 26 nourrissons et 8 enfants.

Sexe - Chez l'enfant ainsi que chez l'adulte, le muguet paraît un peu plus fréquent chez les sujets de sexe masculin que chez ceux de sexe féminin. Ainsi on note 20 garçons contre 14 filles, tous prématurés ou nourrissons, 5 garçons contre 3 filles et chez l'adulte 8 hommes contre 3 femmes. Nous verrons que cette proportion est complètement inversée pour des manifestations cutanées d'onyxis et périonyxis à C. albicans.

Conditions d'apparition du muguet.

Chez l'enfant - Dans 11 cas, le muguet est apparu les premiers jours après la naissance sans qu'il soit possible de lier cette apparition à un traitement antibiotique ou à une maladie primaire. Il est à noter que sur ces 11 cas, 7 étaient des prématurés. Chez le dernier enfant, le muguet est survenu au cours de phénomènes de toxicose après une vaccination antivariolique. Chez tous les autres, sauf un, l'apparition du muguet a été notée après un traitement intense, prolongé, d'antibiotiques associés. Le muguet et ses complications digestives, urinaires ou septicémiques, est apparu au cours 1°) d'infections bactériennes (staphylococciques et streptococciques en particulier), 2°) de leucémies qui ont nécessité un traitement prolongé d'antibiotiques et de cortisone, dont on connaît l'effet stimulant sur les infections expérimentales à C. albicans, 3°) d'autres affections toxi-infectieuses sans étiologie définie, mais traitées intensément par les antibiotiques.

Chez l'adulte - Le muguet est apparu sur 8 des 11 cas observés après des traitements intenses et prolongés aux antibiotiques au cours de leucémies (5 cas, la cortisone associée au traitement) ou d'infections microbiennes graves (3 cas).

Dans 1 cas, le muguet est apparu avant l'installation d'un coma diabétique fatal chez un malade dont le diabète n'était pas connu auparavant ; dans un autre cas, le muguet est apparu après la vaccination antivariolique et enfin dans un dernier cas, chez un vieillard atteint de stenose du pylore.

Antibiotiques - Sur une statistique de 34 cas, le muguet est survenu seulement dans 1 cas après la pénicilline seule, dans 1 cas après le chloramphénicol seul et dans 1 autre cas après la terramycine seule. Chez 5 malades, la pénicilline était associée à la streptomycine, chez 26 autres, la pénicilline et la streptomycine étaient associées à un ou plusieurs autres antibiotiques à large spectre, administrés par voie buccale.

L'examen du tableau VI montre que les infections à C. albicans les plus sévères sont apparues lors de l'administration de plusieurs antibiotiques à large spectre associés à la pénicilline et la streptomycine ; rarement ces deux derniers antibiotiques, administrés seuls favorisent le muguet. C'est après l'administration des autres antibiotiques que le muguet a fait son apparition. Dans les cas de muguet localisé uniquement à la bouche, le nombre d'antibiotiques précédant la candidose était restreint seulement à 2 ou 3.

La durée du traitement antibiotique joue un grand rôle dans l'établissement de l'infection à C. albicans. Dans les infections généralisées étudiées, on observe exceptionnellement des accidents précoces comme celui du cas n° 10 survenant 24 heures après l'administration de pénicilline et de streptomycine. Dans tous les autres cas plusieurs antibiotiques ont été administrés successivement ou simultanément pendant 2 à 10 semaines.

Autres manifestations pathologiques à C. albicans sans muguet buccal.

a) Manifestations de la muqueuse buccale - Le tableau VII indique 11 cas de manifestations cliniques où C. albicans a été trouvé en abondance dans les lésions et a été l'agent causal. A l'exception d'un cas, il s'agit de sujets adultes, surtout de sexe masculin. Chez deux de ces sujets, il s'agit de lésions chroniques de muguet qui, persistant depuis des années, ont perdu de leurs caractères primitifs (cas A.L. et 456).

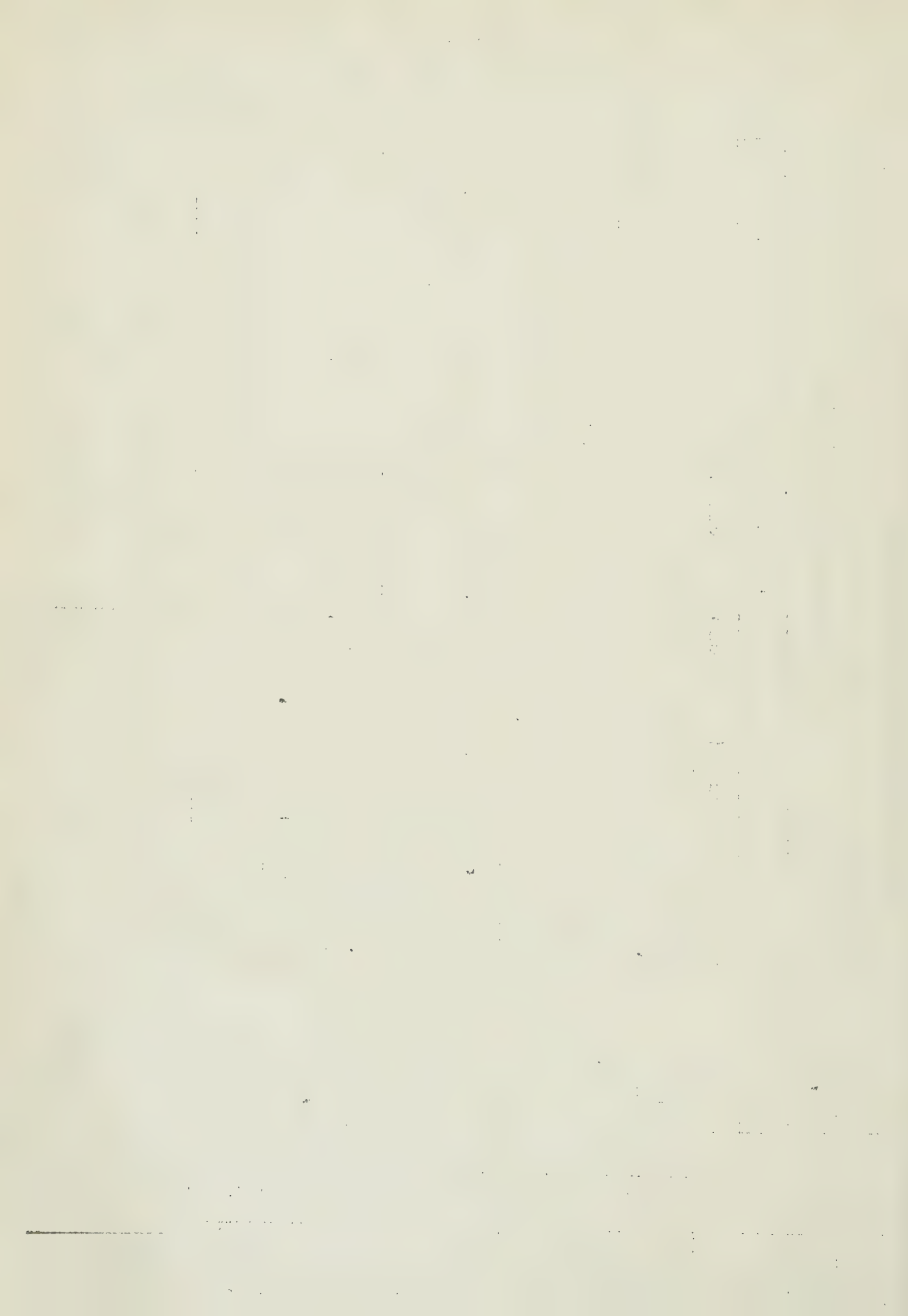
Parmi les manifestations buccales on remarque des glossites exfoliatrices, des chéilitos, des ulcérations buccales. Le caractère familial de la glossite exfoliatrice est retrouvé dans les cas

réf. des cas	Malades	espèce	Observations cliniques
A.L.	A O		Glossostomatite chronique + perlèche depuis 27 ans avec rémissions transitoires. Début par muguet à l'âge de 13 ans.
13 B	A O		Glossite exfoliatrice chronique.
172 B	A O		Chéilite et glossite depuis 1 ans 1/2 post antibiotiques multiples.
510 B	A O		Langue blanche depuis 2 ans (<u>Geotrichum</u> associé).
361 B	E O 15 ans		Angine pseudoflegmoneuse chez un ancien rhumatisant suivant traitement par la tetracycline.
355 B	A O		Ulcérations buccales de pemphigus surinfectées par <u>C. albicans</u> ; Langue saburale.
369 B	A O		Ulcérations des piliers du palais.
373 B	V O 69 ans		Lésions buccales séleuses, végétantes, couvertes d'enduit blanchâtre, chroniques depuis 7 ans.
453 B	A O		Glossite.
455 B	V O 72 ans		Glossite exfoliatrice depuis 35 ans, convertie d'un enduit blanchâtre depuis 5 ans, devenue temporairement <u>noire</u> après traitement par une amine quaternaire
457 B	A O		Glossite exfoliatrice (fils du cas 456).
108 B	A O	C.tro- picalis	Amygdalite mycosique.

* E = enfant

A = adulte

V = vieillard



Manifestations cutanées avec *C. albicans* en abondance dans les lésions

(les cas d'onyxis sont omis de ce tableau)

Référence des cas	Malades Adultes	Lésions	Observations cliniques
27 B	A O	Intertrigo	Lésions d'intertrigo perianal et périscrotal
155 B	A O		Intertrigo fessier et lésions périanales
436 B	A O		Érosion interdigitale de la main droite
470 B	A O		Dermatite généralisée, ensuite localisée aux régions inguinales et axillaires survenant après antibiotiques
485 B	A O	Plaies surinfectées	Intertrigo des orteils
3 B	A O		Abcès de plaie opératoire (hernie inguinale) suivant traitement par penicilline (1 million U x 7 jours) et streptomycine (lg x 7 jours)
71 B	A O		Plaie atone de jambe, surinfectée par <i>C. albicans</i> après antibiotiques à hautes doses
260 B	A O		Plaie du cuir chevelu

Lésions	Localisation	Nombre de cas				Total	Observations
		Enfants		Adultes			
		Garçons	Filles	Hommes	Femmes		
onyxis + périonyxis 28 cas	mains mains+pieds pieds	2 *		3 1	20 1 1	25 2 1	* 1 cas avec muguet et perlèche
onyxis et périonyxis + lésions inter- digitales 6 cas	mains mains+pieds	1 *		2	1 2 *	2 4	* cas avec manifesta- tions cutanées mul- tiples (2 cas)
onyxis + périonyxis + vaginite 5 cas	mains mains+pieds				2 * 3	2 3	* 1 cas avec muguet
Total 39		3		6	30	39	

C. albicans a été isolé en abondance des ongles et du sillon périunguéal dans tous les cas figurant sur ce tableau et, dans de nombreux cas, les éléments fongiques s'observaient à l'examen direct.

456 et 457, où la mère et le fils présentent la même infection. La disparition de ces lésions après le traitement par la nystatine est encore un argument que certaines de ces manifestations ont une étiologie fongique.

Dans deux cas, le rôle des antibiotiques dans le déclenchement des signes fongiques a été nettement établi.

Le syndrome de langue noire où nous avons trouvé dans certains cas C. albicans et dans d'autres cas d'autres espèces de Candida, sera étudié dans un chapitre suivant.

b) Manifestations cutanées -

Intertrigo - C. albicans s'est montré responsable dans plusieurs cas (tableau VIII) de lésions d'intertrigo fessier périnéal (accompagné de prurit), périscrotal, inguinal, axillaire ou interdigitale. Sur 5 malades d'intertrigo le rôle favorisant des antibiotiques a été nettement établi dans un seul cas qui présentait des lésions cutanées généralisées, lésions localisées aux régions inguinales et axillaires. Les lésions d'intertrigo des orteils ont été également observées, ainsi qu'un cas d'érosion interdigitale de la main, (cas 438 B) ; cette dernière manifestation connue dans les traités de dermatologie sous le nom de "erosio interdigitale blastomycetica" est survenue chez la mère d'un enfant de 2 ans qui à son tour présentait des lésions de perionyxis et d'onyxis avec des placards érythémato-squameux sur les cuisses et les bras.

Onychose - 39 cas d'onychose à C. albicans ont été diagnostiqués au laboratoire au cours des derniers 18 mois, ce qui montre que cette infection localisée est une des plus fréquentes manifestations cutanées de candidose. La plupart des malades que nous avons observés au cours des prélèvements unguéaux effectués, présentaient des lésions de périonyxis et d'onyxis associées.

Perionyxis - L'inflammation péri-unguéale sous forme de bourrelet ou de coussinet rouge, précède l'altération de l'ongle qui débute à la base. Au cours de l'évolution de l'onychose qui devient chronique, des poussées inflammatoires de périonyxis et des remissions s'observent séparément. Pendant les poussées inflammatoires des pertuis se forment et laissent couler un pus blanc-grisâtre où l'on trouve des C. albicans (examen direct et culture). Le pourtour de l'ongle est généralement douloureux. Toute une série de degrés d'inflammation périunguéale peut être observée. Assez souvent on observe un décollement des ongles au cours de la rétraction du bourrelet périunguéal.

Onyxis - L'altération de l'ongle atteint de C. albicans commence à la matrice, contrairement à l'ongle trychophytique où l'altération débute à l'extrémité. Peu à peu tout l'ongle est envahi, devient opaque, s'épaissit mais en général est facile à détacher. L'atteinte

des bords latéraux des ongles est également observée dans de nombreux cas. Le relief de l'ongle est en général conservé.

La localisation aux doigts des mains est la plus fréquente (tableau IX). Dans 28 cas, l'onyxis et le périonyxis étaient la seule manifestation de candidose ; dans 6 cas, des lésions interdigitales accompagnaient le périonyxis et l'onyxis et dans 5 cas, une vaginite était concomitante.

Conditions étiologiques - Tous les âges peuvent être atteints du fait que nous avons observé l'onyxis et le périonyxis 1°) chez un prématuré (3 mois avant terme), 30 jours après la naissance et 2°) chez une femme âgée de 70 ans. L'âge adulte est plus particulièrement prédisposé à l'onychose : sur 39 cas, 36 étaient des adultes.

L'onychose est particulièrement fréquente chez la femme (30 cas sur 39). Cela peut être dû : 1°) au fait que la plupart des femmes s'occupent de travaux nécessitant un contact prolongé avec l'eau, la macération pouvant favoriser le développement des Candida; ces travaux sont, soit des travaux ménagers (dans de nombreux cas les ménagères utilisaient des gants de caoutchouc), soit des travaux professionnels. Il faut signaler en particulier le cas de 4 infirmières travaillant dans la même équipe de nuit et chargées de soigner les enfants de la crèche d'un hôpital. Au cours d'une année elles ont acquies toutes une onychose à C. albicans avec onyxis et perionyxis. Il est vraisemblable que la contamination s'est produite en soignant les nourrissons fréquemment atteints de muguet digestif et elle a été favorisée par leur profession. 2°) à la contamination des ongles pendant le grattage à partir d'un foyer vaginal.

Antibiotiques - En contraste avec la fréquence des cas de muguet après les traitements antibiotiques, l'onychose est rarement la conséquence de l'antibiothérapie. Dans 5 cas seulement nous avons pu considérer l'onychose comme une conséquence de ce traitement. Parmi ces cas citons le cas de l'enfant CHA de 2 ans $\frac{1}{2}$ mentionné déjà au chapitre consacré au muguet. Dans ce cas, le périonyxis et l'onyxis des cinq doigts des mains sont apparus 6 mois après le muguet buccal, installé après un traitement par le chloramphénicol.

C) Manifestations des muqueuses génitales.

1°) Manifestations vaginales - 44 souches de Candida isolées de prélèvements vaginaux ont été identifiées à C. albicans. La plupart provenaient des malades atteintes de vaginites dont la manifestations cliniques ont été étudiées par GRASSET, SENEZE et GAUTHIER (59). C. albicans a été responsable de 33 cas de vaginite. Ces cas ont été observés chez des malades présentant :

- soit une leucorrhée rebelle,
- soit une sensation de brûlure de prurit intravaginal coexistant avec un prurit peri-vulvaire souvent intense entraînant des insomnies,
- soit une dyspareunie absolue et d'apparition récente.

Quelquefois ces signes sont absents, l'origine mycosique de la leucorrhée constatée à l'examen systématique étant prouvée par le laboratoire. A l'examen physique on trouve souvent une irritation périnéale importante avec un aspect oedémateux, luisant, pouvant s'étendre jusqu'aux plis inguinaux ; à cet aspect peuvent s'ajouter des lésions de grattage. Entre les lèvres tuméfiées, il est alors habituel de trouver un enduit blanchâtre comparable au smegma préputiel. Cet enduit blanchâtre peut être considéré comme un muguet vaginal analogue au muguet buccal. Candida albicans a toujours été isolé de ce type clinique et nous pouvons considérer cet aspect comme le cachet de l'infection vaginale à C. albicans.

L'examen au speculum montre divers degrés de vaginite allant d'une simple irritation de la muqueuse qui est rose, jusqu'à l'aspect de congestion rouge violacé sur laquelle tranchent des placards blanchâtres ou jaunâtres. Le col participe à ce processus inflammatoire et porte souvent les stigmates d'infections antérieures.

Association avec d'autres manifestations à C. albicans

Dans 5 cas d'onyxis et de périonyxis à C. albicans une vaginite du même genre a été observée (tableau IX). Dans un de ces cas, C. albicans a été trouvé non seulement dans les lésions unguéales et le vagin, mais également dans la bouche, dans les selles et dans les urines. C. albicans a été également décelé dans les selles et les urines de deux malades atteintes de vaginite (GRASSET et coll. (59)).

Conditions étiologiques des vaginites à C. albicans

La grande majorité des cas a été observée chez la femme enceinte (30 sur 46 vaginites mycosiques). L'apparition se fait en général vers le 4-5 ème mois. Le pH vaginal variant chez les divers sujets de pH 3,5 à pH 8, ne peut de ce fait être incriminé. Le rôle hormonal doit être pris en considération et nous le discuterons au chapitre général sur la pathogénie. GRASSET et coll. remarquent dans 5 cas sur 8 l'apparition des Candida au cours d'un traitement par les oestrogènes de synthèse.

En dehors de la gravidité, la vaginite à C. albicans a été retrouvée chez la femme non enceinte et même chez l'enfant (cas CAIL, fillette de 9 ans), dans des conditions liées au traitement par des antibiotiques. Dans 15 cas sur 17, on note 3 cas traités par la pénicilline, 4 par la streptomycine, 5 par la chloramycétine, 2 par l'auréomycine et 2 par la terramycine. Ces antibiotiques associés ou isolés ont été administrés à des doses considérables et prolongées.

Dans quelques cas aucun de ces facteurs n'a pu être mis en évidence.

L'évolution de ces manifestations permet de différencier des formes cédant rapidement à la thérapeutique et des formes rebelles surtout au cours de la grossesse.

2°) Manifestations génitales chez l'homme - Nous avons pu identifier le même C. albicans chez le mari (prélèvement du sillon ballano-préputiel) et chez la femme atteinte de vaginite mycosique dans 2 cas. Dans un autre cas, les Candida isolés ont été identifiés à C. krusei. Les lésions génitales chez l'homme sont en général minimales et fugaces : douleur du coït, prurit et légères érosions ballano-préputielles.

d) Manifestations intestinales.

3 cas de candidose intestinale sans lésions buccales ont été observés. Nous avons trouvé C. albicans en grand nombre dans les selles de ces malades au cours de plusieurs examens consécutifs ; la disparition des Candida par le traitement à la nystatine a été suivie de la guérison clinique dans des délais variables.

Cas GAS : malade du Dr MONTLAUR. Nourrisson ♂ qui dès la naissance présente de la diarrhée, malgré un régime convenable. A deux mois et demi il est hospitalisé d'urgence et soumis au chloramphénicol (0,25 g x 3 jours), à la pénicilline (800.000 U x 3 jours), à la streptomycine (0,25 g x 3 jours), à la terramycine (0,25 g x 3 jours) ; le chloramphénicol et la terramycine ont été répétés encore 3 jours sans aucune action sur la diarrhée. Des lésions parakératosiques apparaissent. Tous les examens radiologiques de transit ainsi que les examens bactériologiques et hématologiques ne montraient aucune anomalie : à l'examen des selles nous trouvons de très nombreuses levures identifiées à C. albicans ; à partir des squames des lésions parakératosiques quelques colonies de C. albicans sont isolées. Soumis au traitement par la nystatine par voie buccale (2.000.000 U par jour) pendant une semaine, l'état diarrhéique s'améliore sans disparaître complètement ; dans les selles et les squames on ne trouve plus de Candida. Deux mois après un second traitement à la nystatine, l'équilibre intestinal est revenu et l'enfant gagne du poids.

Cas MET : malade du Service du Prof. LAMY. Nourrisson ♀ de 7 mois $\frac{1}{2}$, hospitalisée pour troubles digestifs et diarrhée. L'administration de ganidan (2 g x 4 jours) et de streptomycine (0,5 g x 3 jours) n'ammènent pas de changement clinique. A l'examen des selles nous avons trouvé C. albicans en abondance. La gorge, les urines et l'hémoculture se montrent négatives. L'administration de un million unités de nystatine par jour pendant 4 jours a amené rapidement la régression de la diarrhée et la disparition des Candida dans les selles.

Cas BRI : malade du Service du Prof. DEBRE. Enfant de 1 an, hospitalisé pour pleurésie purulente gauche secondaire à un abcès pulmonaire. Après les traitements par l'érythromycine (0,5 g x 2 jours), chloramycétine (1 g x 17 jours), streptomycine (0,5 g x 10 jours), pénicilline (15.000.000 U) on note l'apparition d'une colite avec diarrhée et une éruption cutanée prurigineuse érythémateuse. Dans les selles se trouvent de très nombreuses levures identifiées à C. albicans, ainsi que dans les urines ; absence de Candida dans la gorge et dans le sang. L'administration de nystatine (1.500.000 - 2.000.000 unités par jour) pendant 10 jours a amené une amélioration progressive des manifestations intestinales et cutanées. Une rechute survenue après deux semaines a été de nouveau jugulée.

e) Complications biliaires - Des complications biliaires à Candida n'ont pas encore été décrites, mais BRIGOO à Saïgon (19) et NEGRONI en Argentine (116) ont trouvé C. albicans dans la bile hépatique, cystique et vésiculaire et envisagent le rôle pathogène de C. albicans dans certains cas. Quant à nous dans un seul cas nous avons identifié C. albicans dans la bile d'une jeune malade de troubles hépatiques. La bile a été recueillie par tubage et la levure a été isolée à trois reprises différentes. Il s'agissait d'une jeune libanaise de 20 ans (malade du Dr SIMOND, Guinée française) qui, 15 jours après une appendicetomie effectuée en 1952 à Conakry (Guinée française) a présenté des vomissements alimentaires pendant quelques mois. Après une rémission passagère au cours d'un séjour au Liban, les vomissements ont repris. Un gastroentérologue, après divers examens complémentaires conclut : "atteinte subaiguë du foie, revêtant un caractère actif évolutif ; légère surcharge graisseuse du foie ; le taux de protides est à la limite de la normale inférieure, celui de la globuline légèrement élevé". Rentrée à Conakry les symptômes semblent s'être aggravés. Son médecin traitant a pratiqué un tubage minuté ; la bile a été recueillie en petite quantité et tardivement ; la mise en culture a permis d'isoler la levure que nous avons identifiée. Après une semaine un deuxième tubage a donné une quantité plus importante de bile et la même levure a été retrouvée. Le médecin traitant a prescrit alors un traitement iodé. Lors d'un troisième tubage la levure a été encore retrouvée, mais moins abondante. Le traitement par la nystatine (4 millions d'unités de Mycostatine par jour) a arrêté les vomissements et après un mois de traitement une amélioration nette de la malade avec reprise de poids vient d'être signalée par son médecin traitant.

f) Manifestations bronchopulmonaires - C. albicans a été isolé très fréquemment des crachats mais dans quelques cas seulement il est l'agent responsable de la manifestation bronchopulmonaire observée.

Cela vient du fait que C. albicans ainsi que d'autres Candida se trouvent à l'état saprophytique sur la muqueuse bronchique de nombreux individus sains ou atteints d'affections pulmonaires comme la tuberculose et le cancer. Pour affirmer la candidose broncho-pulmonaire il faut avoir la certitude que le prélèvement a été effectué à l'abri de toutes contaminations (d'où l'intérêt de prélèvements bronchoscopiques) et par ailleurs il est nécessaire que les Candida soient présents constamment et en grand nombre dans divers prélèvements à l'exclusion de tout autre germe pathogène (bacille tuberculeux par exemple) ; il faut de plus s'assurer que les signes cliniques et les images radiologiques ne soient pas ceux d'un néoplasme, d'une réticulose pulmonaire, d'une virose, etc...

Les cas que nous étudions ci-après peuvent être considérés comme des candidoses bronchopulmonaires caractérisées.

Forme bronchique chronique - Cas BLA : infirmière, 40 ans; au mois de novembre 1953 l'affection débute par laryngite, fièvre modérée, paryngite granuleuse ; faible amélioration par le bismuth, par des aérosols (15 séances) et par des vitamines. Toux et expectoration modérées. Les nombreux examens répétés au cours de l'année 1954 ont montré dans les prélèvements bronchiques, dans les crachats et dans la gorge la présence de C. albicans. B.K. négatif. La radiographie montre un dessin bronchique accentué. Pendant le mois de mars un traitement iodé a diminué légèrement le nombre des Candida isolés des crachats. Une nouvelle bronchoscopie faite le 3 mai 1954 (Dr GARNIER) montre une muqueuse trachéale et bronchique rouge, peu de sécrétion nettement visible, mais l'aspiration permet de ramener une quantité non négligeable de sécrétion assez épaisse. A l'examen microscopique du prélèvement bronchique nous trouvons des cellules épithéliales desquamées, absence de germes microbiens, quelques levures. Les cultures sur le milieu de Sabouraud permettent l'isolement de nombreuses colonies de Candida albicans. Le 28 mai un traitement par la nystatine est institué. Cet antibiotique est administré par la bouche aux doses de deux millions unités par jour pendant 6 jours. Après 5 jours de repos, l'examen du prélèvement buccopharyngé et des crachats montre encore la présence de quelques colonies de C. albicans. Un nouveau traitement est institué pendant 2 semaines. Les contrôles effectués en automne 1954 et au cours de l'année 1955 n'ont pas permis de retrouver les Candida. En même temps, les signes bronchiques ont disparu. En conclusion, dans ce cas il s'agissait de manifestations pathologiques dues au développement de C. albicans sur les muqueuses buccopharyngées et bronchique ; l'infection a été enrayée par un traitement prolongé par la mycostatine.

Cas GUE : Bronchite chronique chez un ancien gazé de 69 ans. C. albicans a été isolé en abondance des crachats à plusieurs reprises ; à l'examen direct les éléments fongiques prédominaient

la flore microbienne. Le traitement par la mycostatine par voie buccale (4 millions unités par jour) pendant 1 mois a diminué légèrement le nombre de C. albicans de l'expectoration, mais les Candida ont été retrouvés en abondance aux contrôles suivants. Le traitement antifongique par voie intraveineuse n'a pu être essayé du fait de l'âge du malade.

Cas 142 B : Adulte ♂, catarrhe bronchique chronique avec opacités pulmonaires diffuses. C. albicans présent au cours de plusieurs analyses.

Pneumopathies aiguës ou subaiguës - Cas 280 B : adulte ♀ ; pneumopathie débutant avec 40° avec opacité dense homogène sus-claviculaire droite ; image inchangée après 4 mois de traitement à la streptomycine (analyse B.K.). C. albicans isolé à plusieurs reprises.

Cas Soi : (observation publiée in extenso par DEBRE, MOZZICONACCI et coll. (35) nourrisson ♀ de 6 semaines. Après une infection cutanée du type furonculose, l'enfant présente une fièvre à 40° suivie de diarrhée, état toxique, foyers pulmonaires et otite suppurée. A l'examen d'entrée à l'hôpital on constate des râles fins aux bases. La pénicilline, la streptomycine et l'hibernation (2 jours) améliorent l'état général, mais l'uroculture montre la présence de C. albicans. Une aggravation soudaine de l'état général est suivie de l'exitus. A l'autopsie, en plus des abcès rénaux à C. albicans, l'enfant présente des foyers pulmonaires dûs à cette même levure. Dans un fragment de poumon on note un infarctus hémorragique presque total avec alvéolite macrophagique et phénomènes d'hématophagie. Les levures et les filaments mycéliens de Candida s'observent dans quelques alvéoles pulmonaires (fig 18) C. albicans est isolé des lésions pulmonaires, du sang et des urines. En conclusion, pneumopathie à C. albicans confirmée histologiquement au cours d'une candidose généralisée.

Il est très probable que d'autres cas parmi les 48 présentant des C. albicans dans les expectorations ou les prélèvements bronchiques soient des candidoses pulmonaires, mais une confirmation (renseignements cliniques, histologiques...) nous manque sur ces cas.

g) Manifestations urinaires - En dehors des manifestations urinaires au cours du muguet, C. albicans a été trouvé dans le cas MAR (observation publiée in extenso par DEBRE et coll. (35) ; il s'agissait d'un nourrisson de trois semaines qui présentait une dilatation congénitale des deux arbres urinaires infectés par C. albicans. A plusieurs reprises les levures ont été isolées en association avec le Staphylocoque doré. Une sonde placée dans l'uretère gauche a donné des urines limpides, mais la sonde de l'uretère droit a donné des urines purulentes d'où l'on a isolé C. albicans ce qui précisait l'origine du foyer. Dans ce même cas, la coproculture était positive pour C. albicans, les prélèvements de gorge et de sangs négatifs.

Données de la littérature sur les manifestations cliniques dues à C. albicans - C. albicans est responsable des manifestations pathologiques les plus variées. La seule manifestation qui lui est spécifique est le muguet, les autres manifestations peuvent être provoquées également par d'autres Candida. Ces manifestations peuvent être localisées à la surface des muqueuses ou des téguments ou quand l'intégrité de la muqueuse est lésée, elles peuvent être disséminées à des organes profonds.

Infections superficielles - Dès 1869, PARROT (123, 124) décrivait l'extension du muguet buccal de proche en proche à toute la surface du tractus digestif chez les nourrissons ; il y a peu de chose à ajouter à cette description. PARROT a également insisté sur l'envahissement de toute la muqueuse respiratoire et sur les possibilités de complications bronchopulmonaires du muguet d'origine descendante. La confirmation de ces complications chez le nourrisson est apportée par les observations récentes de DEBRE, MOZZICONACCI et coll. (35), par LELONG et coll. (93) , par LEDERER et TODD (90) et par WINTER (177). LEDERER et TODD montrent que sur 204 autopsies de nourrissons décédés au cours d'affections diverses, 26 avaient des lésions de muguet responsables de la mort et 13 sur 26 avaient des bronchopneumonies de déglutition. Le rôle de C. albicans dans des lésions de perlèche a été envisagé en 1929 par FINNERUD et en 1932 FRANK a reproduit des lésions expérimentales avec des cultures de C. albicans.

Les complications intestinales dues à C. albicans décrites par PARROT pour la première fois sont mentionnées dans quelques publications récentes (90, 177). Elles surviennent non seulement chez l'enfant, mais également chez l'adulte. BEHNER (10) décrit récemment un cas de muguet buccal et intestinal chez un adulte atteint d'une agranulocytose ; la pénétration des éléments mycéliens est démontrée dans ce cas tout le long du tractus digestif, dans la sous-muqueuse et par endroit dans la musculuse ; au niveau des cartilages du larynx et de l'épiglotte des levures ont été décelées à l'examen anatomopathologique.

La perforation d'un ulcère duodéal suivie de péritonite a été décrite par REYDEL et coll. (135) chez un adulte traité par l'auromycine et par l'ACTH. Des complications dues à C. albicans après intervention chirurgicale sur l'intestin viennent d'être décrites par OCHOA (119). Il s'agit de deux cas d'abcès de la paroi abdominale au niveau de colostomies. L'état grave de ces malades s'est amélioré rapidement par l'administration de nystatine par voie orale et locale.

Les complications rectales et anales à C. albicans peu signalées avant les antibiotiques ont fait l'objet d'observations récentes

chez l'adulte (58, 133) ; ces manifestations ne sont pas accompagnées de muguet buccal.

Les manifestations vaginales à C. albicans sont connues depuis le premier cas rapporté par WILKINSON en 1924. Fréquemment rencontrées chez la femme diabétique et chez la femme enceinte pendant les quatre derniers mois de la grossesse, la fréquence des manifestations vaginales a été soulignée dernièrement par de nombreux auteurs. Le conjoint peut être atteint d'une balanoposthite qui peut aller d'un simple érythème prurigineux à la balanite ulcéreuse (58).

Manifestations cutanées. Elles peuvent être superficielles comme les érythèmes fessiers des nourrissons décrit par JOULIA, accompagnés ou non de muguet, ou profondes sous forme granulomateuse ou ulcéreuse nodulaire. 14 cas de granulome à C. albicans ont été réunis par HAUSSEER et ROTHMAN (66). Les plus fréquentes manifestations sont les intertrigos des grands plus observés chez les nourrissons et surtout chez les adultes qui transpirent beaucoup.

L'onychose à C. albicans avec périonyxis à bourrelet rouge et onyxis débutant à la base des ongles était considérée comme une affection rare. Elle a fait l'objet de diverses publications dont les principales sont celles de RAVAUT et RABEAU, de MAC LEOD, de NEGRONI de MORRIS MOORE (132, 149). Ce dernier a décrit l'aspect d'ongles verts où il a trouvé un pyocyanique associé à C. albicans. La possibilité actuelle de guérir ces onychoses dont la résistance aux traitements les ramenait à une chronicité qui durait des années, a permis à GRUPPER d'observer de nombreux cas d'onychose à C. albicans. L'excellente thèse de SIRKIS réunit les observations de la littérature et celles de 22 cas d'onyxis observés récemment. Dans 39 cas d'onychose nous avons pu mettre en évidence le rôle pathogène de C. albicans et rejeter ainsi l'opinion de BENEDEK (12) qui récemment encore niait un rôle primaire à C. albicans dans des onyxis et autres manifestations cutanées.

Les manifestations cutanées à C. albicans deviennent quelquefois chroniques et persistent plusieurs années. WINTER (177) souligne que chez les enfants les lésions chroniques cutanées sont associées à des troubles endocriniens d'hypoparathyroïdie ou d'insuffisance corticosurrénale.

Les manifestations allergiques cutanées ont fait l'objet des remarquables travaux de RAVAUT, RABEAU et LONGHIN (131) qui ont décrit des levurides cutanées, revêtant souvent l'aspect d'eczéma nummulaire : ces lésions sont dues à un royaume actif à C. albicans. Dans le domaine de l'allergie, SCLAFFER a décrit un asthme dû à C. albicans.

Les manifestations bronchopulmonaires ont fait l'objet de nombreuses publications (25, 28, 48, 63, 71, 72, 74, 75, 170), mais le diagnostic est sujet à de sérieuses critiques du fait que la constatation des Candida dans l'expectoration n'a pas elle-même de signification précise. La tuberculose, le cancer, l'asthme ou d'autres pneumopathies accompagnent très souvent d'une pullulation secondaire des Candida sur la muqueuse bronchique. Peu de cas peuvent être retenus comme des candidoses bronchopulmonaires primitives. La plupart des cas sont signalés chez l'adulte et sont localisés aux bronches et aux poumons seulement. Dans quelques cas d'infection généralisée où la dissémination se fait par voie sanguine, on assiste à des localisations pulmonaires que nous allons mentionner plus bas. Les pneumopathies à C. albicans peuvent avoir une forme bronchique, une forme pulmonaire et le plus souvent une forme bronchopulmonaire. Les manifestations cliniques n'ont rien de particulier pouvant prendre l'aspect de bronchite, de bronchopneumonie ou de pneumonie lobaire. L'évolution est bénigne dans la plupart des cas décrits.

Les suédois FALKMER et WISING (48) viennent de décrire un cas d'artère de bronchopneumonie à C. albicans chez un adulte et passent en revue 15 cas décrits dans la littérature. Dans 4 cas seulement une vérification anatomique a été faite ; si C. albicans a été trouvé sur la muqueuse bronchique, les filaments mycéliens n'ont été que rarement observés dans les alvéoles pulmonaires. Toutefois d'importantes modifications histologiques avec des réactions cellulaires à cellules géantes ont été notées.

SKOGRAND vient récemment de publier l'observation d'une pneumonie aiguë où C. albicans est démontré dans les poumons et par culture.

En dehors des manifestations urinaires dues à une localisation focale au cours d'une infection généralisée à C. albicans, 4 cas d'infections urinaires ont été décrits dans la littérature ; le cas de DEBRE, ZIZICONACCI et coll. (35) d'une malformation rénale surinfectée par C. albicans ; le cas de WESLER et BROWN d'une cystite à Candida avec des signes sévères d'infection (172) ; le cas de JONXIS concernant un nourrisson de 7 mois avec une candidose intestinale, ensuite vulvaire et ascendante par voie ascendante au niveau de la vessie et des reins (79) ; enfin le cas de TAYLOR et RUNDLE qui a trait à une femme de 56 ans, atteinte d'une pyélocystite purulente avec abcès corticaux de deux reins et présence dans les urines de C. albicans à l'exclusion de tout microbe pathogène ; cette levure n'a été décelée dans aucun autre organe (158).

Deux cas d'otite à C. albicans ont été décrits par EBBS en 1939 ; DERER (90) a observé 4 cas de mastoidite à Candida chez le nourrisson. WINTER (177) signale chez l'enfant des ostéomyélites à Candida, des infections du conduit naso-lacrymal, des conjonctivites et des infections de la cornée.

Infections disséminées à C. albicans - L'altération de la muqueuse digestive permet le passage de Candida dans le sang. La dissémination sanguine de C. albicans explique les localisations métastatiques rénales, pulmonaires, hépatiques, myocardiques, endocardiques, méningées, cérébrales ou cutanées sous forme d'abcès. Le cas de LEBLOND et coll. (92)

unit la plupart des manifestations métastatiques mentionnées ci-dessus. Un nourrisson atteint de muguet étendu à toute la muqueuse digestive. DEBRE, MOZZICONACCI et coll. (35) ont décrit 2 cas d'infections disséminées mortelles chez le nourrisson : dans un cas, C. albicans isolé du sang a produit des lésions métastatiques rénales et pulmonaires ; dans l'autre, un granulome pulmonaire. Le cas décrit par GAUSSEWITZ et coll. (53) concerne un enfant de 10 ans chez lequel les lésions du muguet furent retrouvées dans le myocarde, les poumons, les reins et la glande thyroïde. Le cas de VANBREUSEGHEM, BALSACQ et PERTRAND concerne un enfant de 5 mois et demi, mort d'infection généralisée liée à Candida (probablement albicans) encore que la levure n'a été isolée que dans les reins. ZIMMERMAN décrit 2 cas : un, survenant chez un enfant de 23 mois avec anémie aplastique compliquée d'abcès dûs à Candida dans les reins, le foie et la rate ; un autre cas survenant chez un brûlé de 21 ans qui, deux semaines après l'accident, a présenté des multiples abcès du cerveau, du coeur, des poumons et des reins. LEDERER (90) rapporte 2 cas d'abcès rénaux chez le nourrisson.

L'infection disséminée est devenue fréquente chez les leucémiques ; les observations de BERNARD, MATHE et DROUHET ainsi que celles de CRAIG et FARBER en soulignent l'importance (13, 177).

Les méningites et les métastases cérébrales sont relativement fréquentes : le cas de L.W. SMITH et M.E. SANO est, sans doute, le premier cas décrit de candidose cérébro-méningée (chez un enfant de 22 mois). J.B. MIALLE en 1943 (109) rapporte un cas de méningite à Monilia candida chez un sujet de 30 ans. B. HALPERT et H. WIEKINS (64) décrivent un cas analogue chez un noir âgé de 25 ans. A.A. MORRIS, G.G. KALZ et E.S. LOTSPEICH (113) rapportent un cas comparable chez un homme de 45 ans. S.L. ZIMMERMANN, L. TRUTCHEY et J.A. GIBBES (183) ont observé une méningite à Candida ayant évolué vers la guérison. BUSSOLATI (20) décrit un cas de méningite avec encéphalite à C. albicans chez un enfant de 14 mois présentant également des foyers bronchopulmonaires. Candida albicans a été isolé du liquide céphalorachidien et du sang. LEVI et LIPA (94) décrivent également un cas de méningite à C. albicans. Un autre cas est décrit par EMDIN et FINLAYSON (189) chez un enfant de 4 ans qui présentait une méningite à C. albicans et une lésion de la lèvre supérieure due à C. albicans. C'est le seul cas qui a eu une évolution favorable, due probablement au traitement par voie intraveineuse avec le violet de gentiane.

Un cas inédit de méningite à Candida nous est signalé par le professeur MOZZICONACCI. Il s'agit d'un nourrisson d'un mois et demi hospitalisé pour un état toxique dans le Service du Dr Jean RANON à l'hôpital de Sens. Le syndrome toxique à rechutes de ce nourrisson a nécessité l'emploi de nombreux antibiotiques (pénicilline, streptomycine, chloramphénicol, terramycine) en perfusion intraveineuse. Au 12^{ème} jour de la maladie il apparaît un muguet des voies digestives. C. albicans est trouvé dans le liquide céphalorachidien avec une réaction cellulaire à 20 éléments : 90% lymphocytes et 10% de polynucléaires) et une albuminorachie (0,70 g). Le traitement par la nystatine (1 million d'unités par jour par la bouche) a amené la guérison du malade en 5 jours.

Deux cas d'endocardite à C. albicans ont été décrits. Le cas de RIGER et coll. (55) d'une jeune fille de 18 ans chez laquelle Candida albicans s'est greffé sur des lésions d'endocardie subaiguë de type Iler (10 hémocultures positives à C. albicans et vérification anatomique) ; le cas de WESSLER et BROWN (172) également à hémoculture positive. PLAN (22) vient de décrire un nouveau cas chez un homme de 43 ans, où l'espèce de Candida trouvée à l'autopsie dans les lésions d'endocardite n'a pas été identifiée. Tous ces trois cas surviennent après des traitements intenses aux antibiotiques.

Les abcès cutanés ont été également signalés au cours des autres manifestations métastatiques ou survenant seuls (35, 66, 84). La multiplicité des abcès incite à penser qu'il s'agit non d'inoculation locale de levures au cours d'une injection sous-cutanée, mais bien de suppurations métastatiques.

Manifestations pathologiques où C. tropicalis est l'agent responsable.

Sur 342 Candida isolés 26 ont été identifiés à C. tropicalis. Dans 11 cas il s'agissait de prélèvements de crachats, dans 6 cas, de prélèvements de bouche, dans 2 cas de tubages gastriques, dans 4 cas de prélèvements vaginaux et dans un cas de prélèvement cutané. Dans 2 cas (36, 44) C. tropicalis était responsable de pneumopathies, dans un cas d'amygdalite et dans 4 cas de vaginites.

Bronchopneumonie chronique - Cas X.. (observation clinique de ROUX et coll. (44)), malade de 23 ans, rapatrié d'Indochine qui durant 6 mois fait une suppuration bronchopulmonaire à rechute qui évolue en 3 étapes. Dans un premier temps l'origine bactérienne (germes banaux, cocyaniques) de différentes localisations pulmonaires (opacité de la base gauche avec image hydroaérique, ensuite opacité floue sus-hilaire et teraxillo-hilaire droite) a nécessité un traitement prolongé et important par les antibiotiques suivants : chloromycétine 64g, auréomycine 12 g, terramycine 12 g, streptomycine 20 g, magnamycine 30 g, pénicilline 10 millions U.O. Le 7^{ème} mois on observe un changement net de la dernière image radiologique qui montre des cavités hydroaériques importantes. Après une vomique où l'état général s'aggrave on constate une augmentation considérable de l'opacité du champ pulmonaire supérieur droit : une vaste condensation occupe les 2/3 supérieurs du poumon droit.

A plusieurs examens répétés nous avons isolé C. tropicalis. L'état général s'aggrave et le malade cachectique succombe. A l'autopsie dans les coupes de la paroi thoracique on note une pachipleurite inflammatoire avec abcès et une myosite dégénérative par envahissement. L'examen histologique des coupes (Dr J. LEVADITI) montre une bronchopneumopathie chronique exudative épithélioïde macrophagique détruisant certains alvéoles avec des formes suppuratives évoquant une inflammation chronique non nodulaire et non folliculaire. Sur les coupes traitées avec la technique de Mac Manus-Hotchkiss les seuls éléments fongiques que nous avons pu mettre en évidence l'ont été dans la lumière des bronches.

En conclusion, il s'agit d'une bronchopneumopathie chronique d'origine bactérienne dans une première étape, qui à la suite d'un

aitement prolongé avec des antibiotiques multiples est devenue une candidose bronchopulmonaire. Malgré que dans les coupes histologiques tropicalis n'a été trouvé que dans les bronches, cette levure peut être considérée comme responsable des manifestations pulmonaires ; dans d'autres rares cas la même constatation a été effectuée, ainsi que dans l'infection expérimentale.

Cas Kam - (observation clinique de DESHOUGUES (36), jeune femme née en 1930 qui commence à tousser à l'âge de 6 ans. L'image d'opacité laïrale droite étiquetée adenopathie persiste les années suivantes et à la fin la malade est envoyée en préventorium. Depuis 1941 des hémoptysies et des crachats hémoptoïques peu abondants se reproduisent à chaque égle. L'examen radiologique montre au sein du hile droit une véritable masse tumorale mesurant 5 cm de haut et 2,5 cm de large. Jusqu'en 1949 la même évolution se maintient avec accès de toux et de dispnée asthma-forme, hémoptisie, sans altération de l'état général. Absence de B.K. plusieurs examens. En 1949, à la bronchoscopie on observe des muqueuses démateuses couvertes de sécrétions purulentes contenant des levures et des filaments mycéliens identifiés à C. tropicalis au laboratoire du Dr. CATTANEI (Institut Pasteur d'Alger) ainsi qu'au laboratoire de Mycologie de l'Institut Pasteur de Paris. Cet examen a été répété plusieurs fois et C. tropicalis toujours retrouvé. Cette souche s'est montrée pathogène pour le lapin inoculé par voie intraveineuse. Malgré l'absence d'une biopsie pour confirmer le diagnostic et d'une épreuve thérapeutique, ce cas peut être considéré comme une candidose bronchopulmonaire.

C. tropicalis a été retrouvé également en abondance dans le prélèvement bronchoscopique d'un adulte présentant une image pulmonaire typique (B.K. négatif, absence de néoplasme) ; dans les crachats et dans les selles diarrhéiques d'une pneumopathie suspecte de néoplasme et dans les crachats d'une femme présentant des images micronodulaires de type granulie persistant 6 mois après traitement antibacillaire. Les renseignements cliniques sont trop incomplets pour considérer ces derniers cas comme des candidoses pulmonaires.

Amygdalyte mycosique à C. tropicalis - Un cas d'amygdaïyte se présentant sous la forme d'une tuméfaction élastique des amygdales et dans lequel le pus contenait C. tropicalis.

Vaginite - 4 cas de vaginite à C. tropicalis.

Dans la littérature les seules manifestations pathologiques attribuées à C. tropicalis sont les broncho-candidoses décrites par CASTEL-CASTANI (25, 26).

Manifestations pathologiques où C. pseudotropicalis est l'agent responsable.

Sur 15 C. pseudotropicalis identifiés, 6 provenaient de crachats, 1 de la bouche, 1 des selles, 2 de tubages gastriques, 1 des urines et 1 de la peau.

La présence de C. pseudotropicalis a pu être liée à certains cas de manifestations pulmonaires.

Un seul cas (obs. R..) est convaincant et offre des garanties d'authenticité. L'observation clinique de ce cas a fait l'objet d'une publication de HERBEUVAL et coll. (69). Il s'agit d'une femme âgée de 77 ans qui, deux semaines après un catarrhe des voies respiratoires supérieures à la suite d'un refroidissement, fait un pneumopathie aiguë de la base droite avec 40° de fièvre, asthénie, dyspnée et expectoration mucopurulente. L'examen des crachats et du prélèvement bronchique montre l'absence de bactéries ; en revanche de très nombreuses levures sont décelées en quantité abondante à l'examen direct et en culture. L'identification a montré qu'il s'agissait de C. pseudotropicalis. La bronchoscopie montre une muqueuse bronchique oedématisée. Une biopsie de la muqueuse a permis sur des coupes colorées par la technique de Mac Manus-Potchkiss de constater l'envahissement de la sous-muqueuse et de la muqueuse par des levures.

Il en est de même des glandes de la sous-muqueuse qui sont envahies dans leur lumière et au niveau des cellules sécrétrices. Enfin, le cartilage lui-même est envahi comme le montrent de façon indiscutable les photographies. L'évolution clinique de ce cas a été bénigne, marquée par une reprise de l'état général, une diminution des signes fonctionnels, un nettoyage progressif d'abord clinique, puis radiologique du foyer pulmonaire est survenu en même temps que la disparition progressive des candida. Les formes levures sont disparues les premières, les formes filamenteuses ensuite.

Dans 4 autres cas, C. pseudotropicalis a été isolé en abondance dans les crachats et à plusieurs reprises, mais il manque les preuves cliniques et histologiques pour établir le diagnostic. Dans un cas, la candidose s'est greffée secondairement sur un néoplasme pulmonaire ; il s'agit du cas CAV (malade du Dr HUET) un homme de 64 ans qui pour une pneumopathie diagnostiquée par la suite comme un néoplasme pulmonaire secondaire à un cancer positif de l'estomac a été traité par 45 millions d'unités de pénicilline pendant 45 jours. A la fin du traitement l'examen des crachats montre la présence de nombreuses levures identifiées à C. pseudotropicalis. Absence de B.K.. Un traitement par l'iodure de potassium a presque tari l'expectoration très abondante auparavant et fait regresser l'image radiologique.

Dans un cas, C. pseudotropicalis a été isolé du pus pleural d'un malade.

Dans la littérature, un cas de septicémie à C. pseudotropicalis vient d'être publié par SKOBEL, JORKE et SCHABINSKI (151) chez une femme de 25 ans. La malade présentait une pneumonie massive à C. pseudotropicalis au cours du traitement par la pénicilline, la streptomycine et la terramycine a évolué vers la mort 3 semaines après l'hospitalisation. L'autopsie en plus des lésions pulmonaires, des abcès rénaux ont été constatés. C'est la première fois qu'on observe une candidose généralisée provoquée par une espèce différente de C. albicans.

Manifestations pathologiques dues aux Candida du groupe krusei

Rarement on a attribué des manifestations pathologiques aux Candida de ce groupe, considérés comme saprophytes de la peau, de l'intestin et de la muqueuse bronchique. Le seul cas où nous avons établi avec certitude le rôle pathogène d'un Candida de ce groupe a été celui d'un cas d'abcès sous-cutané.

Abcès sous-cutané à C. parakrusei - (35) Il s'agissait d'une fillette de 8 ans, hospitalisée dans le Service du Prof. DEBRE pour une maladie d'Osler développée sur une cardiopathie congénitale (maladie de Beger). Après plus d'un mois de traitement par des antibiotiques à fortes doses (pénicilline 4 millions U.o., streptomycine 0,50 g) un abcès est découvert à la fesse gauche, où l'examen direct met en évidence, outre des polynucléaires altérés et des débris cellulaires, des levures et des filaments mycéliens. La culture isolée a été identifiée à Candida parakrusei. Après l'incision, l'abcès a guéri sans aucun traitement antifongique ce qui montre l'absence de gravité de cette infection. Il est vraisemblable que cette infection a été favorisée par l'emploi prolongé d'antibiotiques. La localisation fessière peut être due soit à l'introduction par la seringue d'un Candida parakrusei saprophyte de la peau, soit à une greffe d'un Candida parakrusei du courant circulatoire sur un "locus minoris resistentiae" dû aux injections répétées de pénicilline et de streptomycine. Nous penchons sur cette seconde hypothèse et nous rapprochons ce cas de 4 autres cas décrits dans la littérature, survenant chez des malades également atteints d'endocardite. Dans ces cas, C. parakrusei a été isolé du sang et a été trouvé greffé sur des lésions valvulaires ; ces cas sont survenus chez des sujets qui administraient de l'héroïne en injections. On a essayé d'incriminer l'héroïne utilisée, comme source d'infection à C. parakrusei, mais les preuves ne nous paraissent pas convaincantes.

Vaginite - Les Candida du groupe krusei ont été observés dans des cas de vaginite.

Lésions cutanées - La fréquence de C. krusei et de C. parakrusei sur la peau normale nous fait difficilement accepter un rôle pathogène de ces Candida trouvés dans les lésions cutanées (en contraste avec les cas de C. albicans absent sur la peau normale). Toutefois, signalons que dans 4 cas de lésions péri-buccales et dans quelques cas d'onyxis les Candida du groupe krusei ont été isolés en grand nombre. Des recherches ultérieures s'imposent pour définir la signification de ces Candida dans ce type de manifestations.

Données de la littérature - 6 cas d'infections dues à des Candida du groupe krusei ont été signalés dans la littérature. Il s'agit de 4 cas d'endocardite due à C. parakrusei, d'un cas de candidose cutanée à forme granulomateuse due à C. krusei et d'un cas de granulome de la prostate dû à C. parakrusei. Tous ces cas sont survenus chez des femmes héroïnomanes de sorte qu'on a pu se demander, sans du reste résoudre le problème, si l'héroïne jouait un rôle favorisant direct ou s'il s'agissait seulement de contamination par des injections septiques. Un 5ème cas d'endocardite chez une héroïnomane a été rapporté comme provoqué par une espèce voisine, C. guilliermondi.

Ces cas ajoutés aux nôtres, montrent que des espèces de *Candida* considérées auparavant comme non pathogènes, dans certaines conditions peuvent produire des manifestations pathologiques.

Manifestations cliniques où le rôle des *Candida* est moins bien établi "la langue noire"

Dans "la langue noire", manifestation rare dont la recrudescence des observations depuis la généralisation des traitements antibiotiques ajoute un regain d'intérêt, on a souvent invoqué une origine fongique. De nombreuses espèces mal décrites sous des noms très variés ont été solées de lésions et on a même individualisé une levure *Cryptococcus linguae pilosae* (LUCET 1901) comme agent de cette infection. D'autres auteurs ont trouvé des *Candida* qui sans une détermination mycologique rigoureuse ont été suivi du qualificatif de *linguae pilosae* ou *albicans*.

Nous avons pu effectuer les examens mycologiques de 5 cas de langue noire sur 6 observés par J.P. CARTEAUD (24). Dans tous ces cas, la langue était franchement noire, et non brunâtre comme on voit plus souvent dans divers autres cas. Le début de l'infection a été toujours soudain que ce soit un épisode isolé ou une rechute. Le siège de la teinte noire était limité au territoire lingual. Tous les malades étaient des adultes (4 hommes et 2 femmes).

Les villosités étaient de développement variable tantôt modéré, tantôt aboutissant à une véritable toison, d'où le nom de "langue chevelue" des auteurs anglo-américains. Sur les cas observés, dans 2 cas seulement les antibiotiques paraissent avoir joué un rôle déterminant de déclenchement du syndrome. Dans un cas il s'agissait d'une malade de 6 ans chez laquelle la langue noire s'est installée 24 heures après l'instillation dans le nez de gouttes de pénicilline et d'éphédrine, deux jours après la cessation du traitement, retour à la normale. Trois semaines après, dans les heures suivant une nouvelle instillation des mêmes produits la langue redevient noire, pour disparaître rapidement après lavage au bicarbonate. Un autre cas semble relever de la terramycine survenant après 20 jours de pénicilline (1 millions U.o par jour) en injection intra-musculaire et de terramycine (1,5 g par jour, par voie orale) la guérison est survenue avec l'arrêt des antibiotiques. Dans deux autres cas des troubles digestifs chroniques ont précédé l'apparition de la langue noire. Dans tous ces cas la couleur noire a disparue soit spontanément, soit après lavages au bicarbonate. Du point de vue mycologique, à partir de villosités linguales, nous avons isolé et identifié *Candida pseudotropicalis* dans 2 cas, *Candida tropicalis* associé à *Geotrichum* dans 1 cas, *Candida albicans* dans un autre cas, et enfin dans un cas ou *Geotrichum* seul a été isolé. Le fait qu'on trouve des variétés différentes de *Candida* détruit l'entité d'un "*Candida* de la langue noire" ou de "*Cryptococcus linguae pilosae*" de LUCET, mais n'élimine pas absolument une certaine corrélation entre les champignons trouvés et le syndrome. Les *Candida* ont été trouvés en très grande abondance dans les prélèvements et chaque fois que les malades ont été lavés après l'apparition des levures avaient disparu ce qui augmente la valeur de la corrélation.

seulement dans 2 cas de C. pseudotropicalis pose un intéressant problème biologique du fait que cette espèce exige pour son développement dans un milieu synthétique la vitamine PP (acide nicotinique) comme facteur de croissance. Ce caractère distingue C. pseudotropicalis de C. albicans et de C. tropicalis qui n'exigent que la biotine. Or une relation entre vitamine PP et la langue noire a été établie par ELLINGER. Il a constaté une chute du taux de l'acide nicotinique après la pénicilline buccale et a invoqué ce mécanisme à l'origine de la langue noire. Un rapprochement entre la langue noire humaine et le "black tongue" des chiens carencés en acide nicotinique peut être également envisagé. Un développement abondant sur la muqueuse buccale de Candida pseudotropicalis pourrait entraîner une hypovitaminose PP locale et favoriserait l'apparition de la langue noire. Du fait que cette espèce n'est retrouvée que dans 2 cas sur 5 ne permet pas la généralisation de cette hypothèse. L'étiologie de ce syndrome reste encore obscure.

TROISIEME PARTIE

CONDITIONS ETIOLOGIQUES et PATHOGENIQUES des INFECTIONS à CANDIDA

Sources d'infection

La source d'infection des Candida est considérée en général comme endogène, les Candida étant des saprophytes habituels des muqueuses et de la peau. C. albicans, la seule espèce dont le pouvoir pathogène est hors de doute, n'a jamais été isolé en dehors du corps humain ou animal. Toutefois, les autres espèces de Candida ont été retrouvées également dans la nature.

Distribution des Candida dans la nature - Les études sur les recherches de Candida dans la nature ont été entreprises surtout dans les dernières années. Les espèces C. tropicalis, C. krusei, C. chalmersi (= probablement C. parakrusei), C. guilliermondi et C. aldoi (qui d'après DIDENS et LODDER serait synonyme de C. albicans) ont été trouvés sur des fruits ou légumes en cours de décomposition (115, 150) ou sur des grains de céréales. Quelques auteurs ont attribué à des Candida d'origine exogène certaines manifestations pathologiques. En particulier, CASTELLANI a décrit à Ceylan une broncho-candidose propre aux dégustateurs de thé (C. tropicalis a été trouvé dans le thé) et plus récemment, TORNEL et EVEN ont signalé une affection du même genre chez les batteurs en granges. De même des onyxis à Candida et des intertrigos digitaux des mains décrits il y a longtemps (sans précision sur l'espèce trouvée), chez des ouvriers qui manipulaient la canne à sucre ou pressaient des oranges et des citrons.

D'autres espèces de Candida comme C. tropicalis, C. lipolytica, C. robusta ont été isolées à partir des produits laitiers, de fromages surtout (150). C. albicans n'a jamais été isolé en dehors des sources humaines ou animales à deux exceptions : 1°) au cours de l'examen de nombreux échantillons de sol de la Nouvelle Zélande, une souche de C. albicans a été isolée par DI MENNA dans une motte de tourbe ; 2°) sur 1039 échantillons de sol, AJELLO a isolé une souche de C. albicans dans le sol d'une ferme abandonnée de Tennessee (Etats Unis). Mais dans ces deux cas, les auteurs pensent que les échantillons de sol ont dû être contaminés par un C. albicans d'origine humaine ou animale.

PASTEUR VALLERY-RADOT, SEGRETAINE et coll. (126) étudiant la flore mycologique de l'air ont trouvé dans l'air de la région parisienne une proportion de 2 à 3% de Candida.

Sur 167 échantillons d'air, DI MENNA (107) a trouvé 6 souches de Candida dont 2 étaient identifiées à C. parakrusei. Dans le Service du Prof. LELONG, MONEGUIER du SORBIER a trouvé sur 19 prélèvements d'air frais des salles de la crèche, 3 fois C. albicans. Toutefois, deux autres études faites à l'étranger dans des crèches où il y avait des épidémies de muguet, C. albicans n'a pas pu être décelé dans l'air (177).

Distribution des Candida comme saprophytes des muqueuses et de la peau - Bouche : La plupart des statistiques montrent la présence dans la bouche de levures chez 6 à 30% de sujets sains. La méthode d'isolement explique certaines de ces différences. Ainsi, chez des enfants sains en Nouvelle Zélande, MARPLES et DI MENNA (101) ont obtenu 5% de cultures positives par écouvillonnages de gorge, tandis que par des lavages de bouche 33%. A part les Candida on peut trouver d'autres champignons levuriformes comme les Cryptococcus et les Geotrichum. De STOECKLIN (154) trouve des Candida dans 6% des 33 cas d'angine diphtérique examinés et dans 16% des 170 cas non atteints de cette affection. TANNER, LAMPERT et LAMPERT (157) trouvent des levures, entre autres des Candida, dans la bouche de 10% des jeunes adultes examinés. TODD (161) trouve C. albicans dans 10% des 1002 collégiens bien portants. De nombreuses autres statistiques montrent des pourcentages semblables.

Plus récemment, LIPNICK et coll. (95) trouvent une incidence normale de 7,5 % de C. albicans dans la bouche des sujets sains, avant l'emploi des antibiotiques. MARPLES et E. DI MENNA (101) en Nouvelle Zélande ont trouvé dans les lavages de bouche le pourcentage de 33% de cas positifs à C. albicans chez 170 enfants ; chez l'adulte cette incidence a été de 50%. Ces auteurs ont également trouvé une importante corrélation entre la présence de levures dans la cavité buccale et dans les matières fécales. Les recherches de C. albicans dans 110 selles d'enfants a permis son isolement chez 38 enfants. Dans 28 de ces cas, C. albicans a été trouvé également dans la cavité buccale. Dans 11 cas, il a été trouvé dans la bouche, mais non dans les selles.

Selles : De nombreuses études sur la présence de levures dans les selles, comme celle de BENHAM, de SCHMOOR, de NEGRONI, de LAWLER (11, 87, 115, 141) montrent que les Candida et parmi eux C. albicans se trouvent dans environ 15% des selles d'individus sains. L'étude de SCHMOOR est particulièrement intéressante par ses données quantitatives. Il montre la présence de Candida dans 31,1% des selles de 314 sujets examinés; seulement dans 1% des cas il trouve une quantité

appréciable de levures. La répartition par espèces est la suivante : C. albicans 16,9%, C. parakrusei 6%, C. krusei 5,7% et C. tropicalis 4%.

Il est possible que les levures dans les selles viennent de la bouche seulement par simple passage, mais le fait que dans certains cas on les trouve dans les selles en grand nombre, sans les trouver dans la bouche a fait considérer l'intestin comme un grand réservoir de Candida.

Muqueuse bronchique : Les Candida se trouvent à l'état saprophytique sur la muqueuse bronchique, mais nous ne disposons pas d'une statistique faite sur des sujets exempts de toute affection broncho-pulmonaire.

Vagin : Chez la femme et chez les petites filles le vagin également est un siège fréquent de Candida. L'incidence des levures du groupe Candida varie suivant les statistiques entre 5 et 15% chez les femmes non enceintes et 32 à 43% chez les femmes enceintes dans les derniers mois de gestation.

Peau : La peau, contrairement aux muqueuses, n'est le siège de C. albicans que dans les cas pathologiques. Depuis les premières recherches de BENHAM, jusqu'aux dernières recherches de SKINNER (150) et DI MENNA (107), l'absence de C. albicans a été unanimement constatée. Par contre d'autres espèces de Candida comme C. krusei et C. parakrusei se rencontrent sur la peau.

Il est important de rappeler que les Candida qu'on trouve dans la gorge, dans les selles, dans le vagin, dans les sécrétions bronchiques ou sur la peau des sujets apparemment sains, sont en nombre assez réduit, décelables en général uniquement par culture et non dans la proportion où on les trouve dans les différentes manifestations pathologiques de candidose. Dans l'urine et dans le sang, les Candida n'ont été trouvés que dans des conditions pathologiques.

Sources d'infection chez le nouveau-né et le nourrisson

En 1875, HAUSSMAN affirmait que les nouveau-nés, dont les mères étaient porteuses de Candida présentaient immédiatement après la naissance des Candida dans la cavité buccale. Récemment, en 1948, les auteurs finlandais RAURANO et PENNINEN ont trouvé que les prélèvements de bouche des nouveau-nés, une heure après la naissance, étaient négatifs chez 26 enfants dont les mères avaient des candidoses vaginales. MONEGUIER du SORBIER (110) a effectué des prélèvements identiques dans les 48 heures suivant l'accouchement sans pouvoir trouver des Candida. Mais 5 jours après la naissance, les auteurs finlandais trouvèrent C. albicans dans la bouche de 24%

des enfants sains, proportion qui correspond à peu près à celle des candidoses vaginales des femmes enceintes. WOODRUFF et HESSEITINE sur une étude faite sur 1464 enfants hospitalisés trouvent 90 enfants (0,6%) avec muguet. Par contre sur 47 enfants nés de mères ayant une mycose vaginale reconnue, 10 enfants (21%) ont présenté du muguet. Ils estiment donc que l'enfant né d'une mère avec candidose vaginale a 35 fois plus de chance de contracter le muguet. Expérimentalement, C. albicans isolé du vagin des femmes enceintes a pu produire chez le nouveau-né un muguet clinique rapidement guéri par une thérapeutique locale ; C. krusei inoculé dans les mêmes conditions n'a rien provoqué.

De toutes ces observations il résulte que la contamination du nouveau-né se fait souvent par la mère, mais peut-être non pas au moment du passage vaginal mais dans la période néonatale.

La contamination dans les nourriceries se fait par le personnel soignant lors des changes de couches souillées contenant des levures. MONEGUIER du SORBIER, dans le Service du Prof. LELONG, a trouvé que sur 18 prélèvements cutanés sur les mains des infirmières, 4 étaient positifs pour C. albicans ; en dehors des crèches, C. albicans n'a pas été retrouvé sur les téguments de personnes saines.

Sources d'infection pour les autres sujets.

Avec l'âge, les manifestations pathologiques dépendent essentiellement des conditions intrinsèques de l'individu ; celui-ci devient porteur de Candida et la source d'infection ne semble jouer aucun rôle. Le nombre de porteurs de Candida augmente avec l'âge.

En dehors de la culture, une excellente méthode pour suivre l'apparition des Candida est de rechercher la sensibilité cutanée à l'extrait de filtrat de culture de C. albicans. L'étude de SCLAFER et FLAVIAN, faite sur 272 enfants du Service du Professeur DEBRE, a montré que près de 20% des nourrissons ont acquis une allergie à Candida au cours de la première année. La proportion d'enfants allergiques croît avec l'âge et atteint 37,5% à 15 ans.

Age - Les infections à Candida peuvent survenir à tous les âges mais chaque âge a un type de candidose qui lui est propre. Ainsi le muguet très fréquent chez le nouveau-né et le nourrisson, plus rare chez l'enfant après 1 an, est exceptionnel chez l'adulte pour redevenir de nouveau fréquent chez le vieillard. L'onychose à Candida est plus fréquente chez l'adulte ainsi que la vaginite qui est beaucoup plus fréquente chez la femme que chez la fillette. Ces différences sont dues à des facteurs très variés qui tiennent de l'état immunologique et du terrain (cas des nouveau-nés et des nourrissons) ou de facteurs professionnels (cas de l'onychose de la femme adulte).



exe - Dans la littérature on ne mentionne pas de différences notables en fonction du sexe (comme pour la blastomycose prédominant chez l'homme) sinon le nombre plus élevé de candidoses chez la femme du fait de la sensibilité de la muqueuse vaginale. D'après notre statistique le muguet est un peu plus fréquent chez les sujets de sexe masculin que chez ceux de sexe féminin (33 ♂ pour 20 ♀), mais pour l'onxyxis à Candida albicans c'est le contraire (30 ♀ pour 9 ♂).

Facteurs locaux favorables au développement des Candida.

a) humidité, macération. Ces conditions sont favorables pour les manifestations cutanées de candidose comme intertrigo à Candida albicans fréquent chez le nourrisson et chez l'adulte transpirant beaucoup, comme l'onxyxis à Candida plus fréquent chez les femmes qui gardent les mains humides : serveuses, ménagères, plongeurs.

b) acidité. Ce facteur était considéré autrefois comme favorisant le muguet buccal infantile. La stagnation du lait dans la bouche amènerait la formation d'acide lactique favorable à l'éclosion du muguet. Ce facteur ne peut pas jouer un rôle important du fait que C. albicans se développe en cultures entre des limites très larges de pH variant entre 4 et 10, ainsi que dans le vagin dont le pH habituel est de 4,5.

c) les propriétés irritantes de certains antibiotiques comme l'auréomycine, ont été invoquées pour expliquer les accidents fongiques post-antibiotiques ; si des lésions d'irritation locale peuvent survenir, elles ne suffisent pas à expliquer complètement l'abondance de la pullulation des Candida et leur pathogénicité.

Diminution de la résistance de l'organisme : rôle du terrain et de la maladie primaire.

La diminution de la résistance de l'organisme avec toute l'imprécision de ce terme, a été souvent invoquée pour la pathogénie des infections à Candida albicans du nouveau-né et du nourrisson. PARROT (125) considèrerait le muguet secondaire au syndrome athrénique et TROUSSEAU, le définissait comme "l'expression d'un mauvais état général".

Indiscutablement la prématurité, la débilité congénitale fournissent un nombre considérable de cas de muguet sans qu'on puisse définir exactement le facteur responsable. LELONG et son école (93, 10) apportent quelques retouches à la doctrine de PARROT, en attirant l'attention au contraire sur la diminution de résistance et la toxémie que peuvent entraîner un muguet buccal peu apparent (souvent sous forme de glossite érythémateuse) qui est étendu à tous les tractus digestifs.

Chez le nouveau-né et le nourrisson, c'est au cours de diverses infections microbiennes, surtout anthrales (statistique de MONEGUIER du SORBIER) et au cours des phénomènes de deshydratation ou de toxémie que survient le muguet. Pour les autres manifestations pathologiques à Candida les facteurs sus-mentionnés ne paraissent pas intervenir sauf pour des manifestations bronchopulmonaires : de nombreuses candidoses pulmonaires sont secondaires à une tuberculose ou à un cancer.

Actuellement depuis l'utilisation des antibiotiques et de la cortisone les infections à Candida avec muguet s'observent au cours 1) d'infections microbiennes, en particulier staphylococcies et streptococcies, 2) de leucémies ou d'autres hémopathies, 3) d'affections toxi-infectieuses sans étiologie définie mais traitées intensément par les antibiotiques.

J. BERNARD, G. MATHE et E. DROUHET (13) ont attiré l'attention sur la gravité et la généralisation de l'infection à C. albicans dans des leucémies où une rémission pouvait légitimement être espérée. Dans notre tableau VI nous mentionnons 8 cas de leucémies avec diverses manifestations pathologiques dues à C. albicans. Il s'agit de leucose aiguë (3 cas), de leucose lymphoïde (1 cas) de leucose myéloïde (2 cas), de leucémie chronique à éosinophiles (1 cas) et de dysglobulinémie maligne avec leucose lymphoïde (1 cas) survenant chez des malades dont l'âge varie entre 4 et 58 ans (3 enfants et 5 adultes). Dans 5 cas, il s'agissait de candidoses généralisées avec muguet buccal et pharyngé très étendu ; C. albicans fut trouvé dans le sang chez 2 malades et en quantité abondante dans les urines et les selles chez 5 des 8 malades. Tous ces malades avaient été soumis à la cortisone et aux divers antibiotiques associés pendant une longue période.

CRAIG et FARBER, du Centre Médical des Enfants de Boston, sur 175 cas de leucémie aiguë observés depuis l'introduction des antibiotiques, de la cortisone et des antifoliques ont trouvé à l'autopsie 13 cas d'infections fongiques viscérales diminuées. Sur ces 13 cas, 11 étaient dus aux Candida, 1 au Mucor, 1 au Cryptococcus neoformans. Par contre, chez des enfants non leucémiques un seul cas de candidose généralisée a été trouvé, aucun cas d'infection généralisée à Candida parmi les enfants leucémiques non traités par antibiotiques et cortisone. Le rôle des antibiotiques et de la cortisone est indiscutable dans ces cas de leucémie, mais la "fragilité leucémique" aux infections à Candida doit également jouer un rôle important. (188).

Facteurs endocriniens.

Le diabète est cité par de nombreux auteurs comme favorisant le développement des infections à Candida. Sur les 9 cas d'adulte à muguet buccal, nous avons observé 1 cas de muguet survenant chez un

adulte avec diabète méconnu ; le muguet a précédé de quelques jours l'apparition du coma diabétique qui a entraîné la mort du malade ; l'éventualité d'un diabète méconnu doit être envisagée toujours dans une infection à Candida sans facteurs étiologiques bien définis.

L'augmentation des candidoses vaginales de $\pm 5\%$ à $\pm 30\%$ pendant les quatre derniers mois de la grossesse met nettement en relief le rôle joué par les facteurs endocriniens dans cet état.

Les travaux de REDAELLI, de KLIGMAN, de SCHERR, de MANKOWSKI, ont montré l'action stimulante de la cortisone et de l'ACTH sur les infections fongiques. D'après MANKOWSKI, la cortisone à fortes doses de 0,95 à 3,75 mg par souris augmente la mortalité des souris infectées avec C. albicans. L'injection d'oestradiol aggrave également l'infection expérimentale de la souris et supprime la leucocytose précoce et élevée des animaux non traités. Par contre, la testostérone et la progestérone n'influencent pas la candidose expérimentale.

La fréquence et la gravité des infections à Candida observées dernièrement chez les leucémiques doivent être attribuées non seulement aux antibiotiques mais également à la cortisone.

Dans le pemphigus traité à la cortisone, des lésions buccales surinfectées par C. albicans ont été signalées et nous avons eu l'occasion de faire le diagnostic d'une telle super-infection dans deux cas de pemphigus. Toutefois, des infections à Candida n'ont pas été signalées dans d'autres affections que la leucémie et le pemphigus, malgré le nombre considérable de sujets traités par cette hormone.

Aux Etats Unis dans un nombre important d'observations (12 cas chez l'enfant) on remarque une infection à Candida coïncidant avec des troubles endocriniens. Ces troubles endocriniens sont : hypoparathyroïdisme (10 cas), maladie d'Addison (1 cas) hypothyroïdisme (1 cas) (139, 143, 177).

Rôle des antibiotiques

Les antibiotiques antibactériens sont considérés comme favorisant la pullulation des Candida sur les muqueuses et responsables de la fréquence et de la gravité des manifestations pathologiques à Candida, observées dernièrement. Le rôle de ces antibiotiques, indiscutablement établi à l'heure actuelle, repose non seulement sur des observations cliniques, mais également sur des observations de laboratoire.

A. Données cliniques - Les perturbations de la flore microbienne des muqueuses buccale, intestin le, vaginale et bronchique provoquées

par les antibiotiques antibactériens ont été observées par de nombreux auteurs (16, 17, 22, 23, 35, 41, 44, 58, 59, 60, 65, 76, 81, 122, 128, 129, 133, 137, 153, 162, 163, 169, 170, 177, 179, 181, 182). Ce bouleversement se produit après l'administration de ces antibiotiques aussi bien par voie buccale que par voie parentérale. Il amène non seulement la substitution d'un type de bactéries à un autre, mais également l'apparition d'une abondante flore mycologique constituée par les Candida. Les Candida présents sur les muqueuses à l'état saprophytique dans des faibles proportions sous l'action des antibiotiques prolifèrent d'une façon frappante. Ce développement des Candida peut être sans manifestations pathologiques ou dans certains cas il peut s'accompagner de manifestations pathologiques propres à ces levures. Nous allons envisager les deux aspects.

Développement des Candida sur les muqueuses après antibiotiques sans manifestations pathologiques - Le tableau X montre l'augmentation considérable après antibiotique du nombre de cas présentant des Candida sur les muqueuses sans toutefois de manifestations pathologiques. D'après ce tableau les antibiotiques ont une action stimulante sur le développement des Candida sur la muqueuse buccale, intestinale, vaginale ou pulmonaire. Les Candida normalement absents des urines, sont trouvés dans 5,3% des cas traités par la terramycine d'après la statistique de WOMACK sur 12 cas, et dans 7,1% des cas d'après la statistique de JACKSON et coll. (133).

Manifestations pathologiques à Candida survenant après antibiotiques - Les premières observations datent depuis l'application thérapeutique des antibiotiques à large échelle. En 1945, GEIGER et coll. (55) rapportent le cas d'une fille de 18 ans qui, atteinte d'une endocardite subaiguë à Streptococcus viridans semblait guérie après deux traitements intensifs de 12 millions et de 5,28 millions d'unités de pénicilline pendant 2 mois (3 hémocultures successives négatives) ; mais elle fait une reprise thermique avec méningite et 10 hémocultures sont positives à C. albicans. Pendant cet épisode la malade était soumise à un traitement par la pénicilline, la sulfadiazine et l'iodure de K. Elle meurt deux mois plus tard. A l'autopsie on trouve une endocardite avec de nombreux foyers microscopiques de nécrose myocardique, contenant des levures et des filaments mycéliens de Candida. En 1945 également, BARTELS et BUCHHEIDER ont isolé C. albicans dans les racines dentaires de 35 sujets traités par la pénicilline pendant au moins 6 semaines.

Mais, c'est surtout après l'introduction des antibiotiques à large spectre comme l'auréomycine, le chloramphénicol et la terramycine que les manifestations à Candida sont signalées en particulier par WOODS et coll. (181), par HARRIS (65), par TOMASZEWSKI (162). C'est à ce point qu'au mois d'avril 1951 la Commission de Pharmacie et de Chimie de l'American Medical Association exigea des laboratoires fabriquant des antibiotiques à large spectre,

Developpement des Candida sur les muqueuses
après antibiotiques

	Antibiotiques	Flore	N° de cas présentant des <u>Candida</u>		N° de cas étudiés
			Avant antibiotiques	Après antibiotiques	
1)	penicilline	buccale intestinale	10,4 % 7,1 %	60,3 % 60,3 %	42
	auréomycine ou chloramphénicol	buccale intestinale	10,4 % 7,1 %	74,6 % 69,8 %	63
2)	auréomycine	vaginale	13 %	40,5 %	66
3)	auréomycine	buccale	0 %	20 %	
4)	terramycine	urinaire	0 %	5,3 %	112
	néomycine + terramycine	intestinale	0 %	53,3 %	
5)	terramycine	buccale	22,8 %	47,3 %	57
		pulmonaire	50 %	75 %	28
		intestinale	0 %	61,7 %	85
	terramycine	pulmonaire	0 %	8,7 %	91
		urinaire	0 %	7,1 %	

d'indiquer sur leurs produits le risque d'infections secondaires à levures en cas d'utilisation prolongée. Le tableau ci-dessous indique le nombre de cas de candidose observés par quelques auteurs après l'utilisation d'antibiotiques divers.

Tableau XI

Infections à Candida observées après l'emploi
d'antibiotiques

Source	Antibiotiques	N° total des cas étudiés	N° de cas avec candidose	
			avant antibiotiques	après antibiotiques
5)	auréomycine chloramphénicol	135	non rapportés	9
(178)	chloramphénicol	200	non rapportés	12
t coll.(133)	terramycine	91	0	8
t et (122)	auréomycine	48	non rapportés	16
coll. (181)	pénicilline auréomycine chloramphénicol	25	non rapportés	25
et 3)	néomycine	264	non rapportés	7

Aux Etats Unis, le nombre de décès attribués aux infections à Candida a augmenté progressivement depuis l'introduction des antibiotiques. L'Office de Statistique du ministère de la Santé des Etats Unis signale entre 1934 et 1946, 11 à 40 cas annuels de décès attribués aux Candida ; ensuite en 1947, 49 cas, en 1948, 57 cas, en 1949 64 cas, en 1950, 88 cas et en 1951, 70 cas.

Depuis, le nombre des publications relatant les infections à Candida survenant au cours des traitements antibiotiques a augmenté considérablement dans tous les domaines de la médecine.

Pédiatrie - Le plus grand nombre de complications à Candida s'observe en pédiatrie. Ce sont surtout des cas de muguet buccal compliqué avec des manifestations digestives, urinaires ou septicémiques qui ont été observés après des traitements antibiotiques prolongés au cours de diverses toxi-infections du nourrisson. Le premier cas d'infection généralisée à C. albicans a été observé en 1951 par LELONG et coll. (92). Il s'agissait d'un nourrisson de 1 mois, hospitalisé pour une otite d'origine non déterminée et un état toxique avec une glossite érythémateuse à C. albicans. Après 2 mois de traitement prolongé par la pénicilline (18 jours), la streptomycine (27 jours), additionnée ultérieurement d'auréomycine (4 jours) et de chloramycétine (3 jours) la généralisation du muguet a entraîné la mort du malade. L'examen histologique de ce cas a montré de nombreux granulomes inflammatoires dans tous les organes et des levures et filaments de Candida albicans dans l'encéphale, le myocarde et divers autres muscles striés (diaphragme, psoas). Au cours de 2 ans, DEBRE et MOZZICONACCI (35) ont réuni 11 observations d'infections à Candida. A côté de 5 cas d'infections à Candida localisées (3 cas de muguet digestif, 1 cas d'abcès sous-cutané, 1 cas d'infection urinaire), ils décrivent 6 cas d'infections généralisées dont 2 avec vérifications anatomiques (1 cas de métastases à C. albicans dans les reins et les poumons et un autre avec métastases pulmonaires). Tous ces cas comme maladie primaire, sont survenus chez des nourrissons atteints de diverses infections bactériennes et traités par des antibiotiques associés : pénicilline, streptomycine et un ou plusieurs antibiotiques à large spectre. Dans 2 cas observés par CHAPTAL et coll. (27) l'association de plusieurs antibiotiques (pénicilline, chloramycétine, terramycine et érythromycine) au cours de traitements de staphylococcie a amené chez un nourrisson la dissémination du muguet par voie sanguine avec formation d'abcès sous-cutanés et chez un autre l'envahissement par Candida albicans du tube digestif, des voies urinaires et des voies aériennes supérieures.

Au cours de notre étude de l'activité thérapeutique de la nystatine sur les Candida, nous avons réuni les données sur de nombreux cas d'infection à Candida observés dans divers Services de Pédiatrie. A l'exception de quelques cas où le muguet survenait chez des prématurés ou nourrissons non soumis à des antibiotiques et d'un cas à la suite d'une vaccination antivariolique, dans tous les autres cas, le muguet et ses complications ont fait leur apparition après des traitements intenses et prolongés par plusieurs antibiotiques, indiqués dans le tableau VI.

Aux Etats-Unis, WINTER (177) vient de publier une étude d'ensemble sur les infections à Candida survenant chez l'enfant après antibiothérapie. Il signale que de 1927 à 1944, les infections à Candida étaient limitées aux surfaces ; depuis 1945 une vingtaine de cas de candidose viscérale disséminée ont été observés ; dans tous les cas la candidose est apparue au cours du traitement de diverses maladies par les antibiotiques.

Gastroentérologie - L'administration d'antibiotiques à large spectre a amené dans certains cas des complications digestives dont un grand nombre relève d'une infection à Candida. De nombreux cas de diarrhée et d'assite (associée ou non à un prurit péri-anal ou à des brûlures) provoquées par les Candida ont été décrits par WOODS et coll., par TOMASZEWSKI, par BROWN, par MANHEIM et ALEXANDER et par d'autres (16, 58, 133, 162, 181).

L'étude de MANHEIM et ALEXANDER sur plus de 300 malades, souligne l'importance des complications anorectales chez l'adulte, complications caractérisées par leur persistance et leur récurrence. Plus de la moitié des cas a présenté des récurrences pendant des périodes dépassant 2 ans après l'administration de l'antibiotique. Dans ces cas où l'administration d'auréomycine, de terramycine et de chloramphénicol a été répétée, des exacerbations ont provoqué des formes très sévères.

Tandis que chez les nourrissons les diarrhées à Candida sont associées au muguet, chez l'adulte les complications digestives ne sont qu'exceptionnellement accompagnées de muguet buccal.

Pneumologie - Les manifestations pulmonaires à Candida consécutives aux antibiotiques sont très rares. L'incidence de C. albicans de C. tropicalis et de C. pseudotropicalis (133, 170) a été augmentée après les antibiotiques mais la difficulté de diagnostic permet difficilement d'établir le nombre de cas de pneumopathies survenant après antibiothérapie. Au cas de DEROUX et coll. (44) de broncho-pneumonie chronique à C. tropicalis survenant après des doses massives de chloramphénicol (64 g) de pénicilline (20 millions unités) de terramycine (12 g) de straptomycine (20 g) de magnamycine (30g) et d'auréomycine (12 g), d'autres cas dus à C. albicans s'ajoutent. La complication fongique est survenue soit au cours d'une pneumopathie d'allure aiguë ou subaiguë, soit au cours d'une affection sans rapport avec le tractus respiratoire, une hémopathie en particulier : anémie aplastique avec leucémie myéloïde (2 observations des suédois ZETTERGREN et SJOSTROM) ; agranulocytose d'origine médicamenteuse et leucose aiguë (2 observations de ROSSIER et WEGMANN (170)).

L'évolution a été fatale dans la majorité des cas signalés ci-dessus et l'anatomopathologie a permis d'établir le diagnostic de candidose bronchopulmonaire. Il est vraisemblable que les complications pulmonaires post-antibiotiques sont plus fréquentes, mais la certitude nous manque du fait de la difficulté de diagnostic dans les formes bénignes.

Gynécologie - Les complications vaginales à Candida après antibiotiques ont été signalées pour la première fois par HARRIS. Il constate l'apparition de vaginites ainsi que des lésions buccales et anovulvaires chez 24 sur 91 femmes atteintes de brucellose et traitées par l'auréomycine. TOMAZEWSKI signale chez 17% des malades traitées par le chloramphénicol et 25% de celles traitées par l'auréomycine, des modifications génitales consistant en vulvite, avec fissuration et écoulement vaginal plus ou moins prononcé. MAC WAY et SPRUNT (105) constatent que sur 37 femmes traitées par ovules à l'auréomycine, 5 seulement avaient des Candida dans le vagin, tandis qu'après 7 jours de traitement 14 présentaient des Candida sans toutefois des manifestations cliniques. De nombreuses observations de vaginite post-antibiotiques ont été publiées en France par GRASSET, SENEZE et GAUTHIER, par BASEX, par GERNIER et VIEU ; en Belgique par PUNDEL et OST. Il est à retenir les formes extensives de vaginite signalées par GRASSET, que nous avons mentionnées dans la deuxième partie de ce travail.

Cette augmentation importante des cas de vaginite mycosique après antibiothérapie est importante à retenir, car elle augmente les chances d'infection à muguet chez le nouveau-né et le nourrisson.

Stomatologie - En dehors du muguet buccal et de la perlèche, de nombreux cas de glossites exfoliatrices, de langues noires et d'ulcérations buccales à Candida ont été signalées après des antibiotiques administrés par voie buccale (9, 133, 162, 181). Sur 11 cas de lésions buccales différentes du muguet mais dûes également à C. albicans, nous avons pu incriminer le rôle des antibiotiques dans 2 cas.

Des infections à C. albicans des canaux dentaires ont été signalées après l'administration d'antibiotiques.

Dermatologie - Parmi les manifestations cutanées dûes aux Candida, l'intertrigo et en particulier celui des régions fessière, anale, scrotale ou inguinale a été observé après antibiotiques. Des cas d'onyxis et de perionyxis à C. albicans ont été également décrits, mais la proportion n'est pas considérable par rapport aux accidents des muqueuses. Dans notre statistique de 39 cas, dans 4 cas seulement nous avons pu considérer l'onychose comme une conséquence du traitement par les antibiotiques. Dans la statistique de SIRKIS sur 22 cas d'onychose à Candida albicans, 3 sont survenus après antibiotiques.

Hématologie - Nous avons mentionné plus haut la fréquence des infections à Candida, surtout à forme extensive ou septicémique dans les états leucémiques traités par antibiotiques et par la cortisone (13, 177, 184).

B. Données expérimentales -

a) Action directe in vitro - Si tous les auteurs sont d'accord pour affirmer que les divers antibiotiques antibactériens comme la penicilline, le chloramphénicol et les tetracyclines n'ont aucune action inhibitrice in vitro sur les Candida, en revanche l'action stimulante constatée par certains travaux (73, 112, 122) est infirmée par d'autres (18, 102, 181). Ainsi, MORRIS (112) trouve que l'auréomycine à la concentration de 0.2 mg/cm³ de milieu liquide de Sabouraud stimule la croissance de C. albicans. PAPPENFORT et SCHWELL (122) trouvent une stimulation des Candida par la méthode des disques imprégnés d'auréomycine, mais ils remarquent que l'auréomycine préparée à partir de capsules destinées à l'administration buccale avait un effet stimulant, alors que l'auréomycine purifiée et destinée à la voie veineuse était dépourvue d'action stimulante.

HUPPERT et coll. (73) dans un premier article, utilisant comme méthode d'évaluation de la croissance de Candida le dosage d'azote des éléments cellulaires, trouvent que la penicilline, le chloramphénicol et la terramycine n'ont aucun effet stimulant sur les Candida cultivés dans un milieu liquide ; par contre, l'auréomycine augmente le taux d'azote du milieu et selon les auteurs stimule la croissance des Candida. L'effet stimulant a été constaté avec différentes préparations d'auréomycine pures ou commerciales.

Dans un deuxième travail, les mêmes auteurs trouvent que la néomycine, la bacitracine et l'auréomycine stimulent la croissance des Candida, croissance évaluée en mg. de N total sur un milieu semi-synthétique à base d'hydrolysate de caséine. La tetracycline, quoique semblable à l'auréomycine n'a aucun effet. Tout dernièrement, CARPENTER utilisant la méthode néphélométrique pour l'évaluation de la croissance, constate une stimulation passagère avec l'auréomycine entre la 18 et la 20^{ème} heure avec des souches d'isolement récent.

L'effet stimulant des antibiotiques in vitro est infirmé par de nombreux auteurs et les expériences précédentes sont sujettes à de fortes critiques ; ces critiques concernent soit la pureté des antibiotiques utilisés, soit les méthodes d'évaluation de la croissance. LIPNICK et KLIGMAN répétant les expériences sur l'action directe des antibiotiques sur Candida ont trouvé que l'auréomycine des capsules commerciales destinée pour la voie buccale contient comme impureté du phosphate dissodique de calcium ; le phosphate, d'après ces auteurs, serait responsable de la stimulation obtenue

avec cet antibiotique sur le milieu de Sabouraud qui ne contient que très peu de phosphate. Cette affirmation est confirmée par le fait que sur un milieu additionné de phosphate en quantité optimum, la stimulation des Candida n'a pu être observée. L'absence d'effet stimulant de divers antibiotiques a été également constatée par JOHNSON qui attribue le rôle stimulant à des impuretés constituées par l'ion Calcium de la préparation d'auréomycine, par WOODS (181), par GRACIANSKY et coll. (58) et par MARSELOU et SEGRETAIN (102). L'étude des derniers auteurs, faite à l'Institut Pasteur, montre que les différentes concentrations de pénicilline, d'auréomycine et de streptomycine, n'ont aucune action sur la croissance des Candida cultivés en milieux synthétiques ou en milieux complexes, à 25 ou à 37°.

b) Action des antibiotiques in vivo - Infections expérimentales viscérales à C. albicans - L'action favorisante de l'auréomycine et de la terramycine et du chloramphénicol sur l'infection expérimentale à Candida albicans est démontrée par plusieurs auteurs (68, 147). L'action favorisante stimulante de la pénicilline n'est mentionnée que dans un seul travail fait en 1949 par FOLEY et WINTER (49). Ces auteurs montrent qu'une dose unique de 500 unités de pénicilline, inoculée dans la membrane chorio-allantoïde de l'embryon de poulet de 10 jours augmente notablement la mortalité résultant d'une infection à C. albicans.

SELIGMANN en 1952, apporte la première preuve expérimentale de la stimulation in vivo de l'infection à C. albicans sous l'action de l'auréomycine. L'inoculation de sa souche de C. albicans par voie péritonéale chez la souris ne produit pas d'infection généralisée mortelle sur aucun des 18 animaux infectés ; l'inoculation de Candida albicans associée à l'auréomycine produit la mort de 16 animaux sur 17 inoculés dans une expérience et de 9 sur 9 animaux dans une autre. Dans le lot témoin inoculé uniquement avec l'auréomycine, aucune mortalité. L'effet de l'auréomycine est obtenu si l'antibiotique est administré entre les 24 heures avant et 4 heures après l'inoculation. Le chauffage de l'auréomycine supprime également l'effet stimulant sur cette infection.

L'expérience de SELIGMANN est confirmée par HAZEN et BROWN (15, 68) qui obtiennent 50% de mortalité chez la souris inoculée par voie intrapéritonéale avec une souche de C. albicans et 100% de mortalité en associant l'auréomycine ou la terramycine au moment de l'inoculation. Les animaux de ce dernier groupe présentent une infection généralisée. MARSELOU, expérimentant une souche de Candida tropicalis non létale pour le lapin, obtient une infection mortelle en traitant les animaux par l'auréomycine. De GRACIANSKI et coll. (57, 58) étudient l'évolution de l'infection expérimentale à Candida albicans chez des rats préparés préalablement par des traitements prolongés de pénicilline, d'auréomycine ou de terramycine. 8 jours

Après l'inoculation, malgré l'absence de mortalité, ils constatent des signes d'infection généralisée chez la plupart des animaux traités par les antibiotiques tandis que seulement une faible partie des animaux non traités présentent des lésions localisées.

La virulence même des Candida après antibiotique ne paraît pas modifiée dans ces expériences. FOLEY et WINTER, SELIGMANN, HAZEN et BROWN, de GRACIANSKI, ont inoculé les retrocultures des Candida isolées des animaux traités par des antibiotiques, mais ils n'ont pas trouvé de modifications sensibles de virulence. D'après SELIGMANN ce sont les modifications du terrain de l'animal qui sont responsables. La stimulation des antibiotiques sur l'infection fongique. L'inhibition de la phagocytose par l'auréomycine observée par MUNOZ et GEISTER (193) peut être un facteur favorisant.

Infections expérimentales de la muqueuse digestive. - L'infection provoquée par inoculation intrapéritonéale ou intraveineuse ne correspond pas à l'infection naturelle humaine qui généralement est une infection de la muqueuse digestive. Pour cela, des recherches récentes ont été effectuées sur des animaux infectés par voie digestive.

Chez le lapin, un muguet buccal tout à fait semblable à celui du murrison vient d'être obtenu par HAZEN et BROWN (68) par administration buccale d'une suspension de C. albicans, après un traitement préparatoire par l'auréomycine. Le muguet est obtenu seulement sur des lapins préparés 3 jours avant l'inoculation, par l'administration d'auréomycine par voie buccale à la dose de 50 mg/kg par jour. La flore mycologique à Candida s'est substituée à la flore bactérienne de la bouche et de l'intestin le 2^{ème} jour après l'inoculation quand les lésions cliniques ont commencé à apparaître.

Recherches personnelles - Nous avons repris les expériences de HAZEN et BROWN dans des conditions semblables. Nous avons obtenu une infection inapparente caractérisée par le développement de Candida sur la muqueuse buccale, mais sans lésions caractéristiques de muguet. Dans le lot de lapins non soumis à l'auréomycine, seulement un nombre réduit d'animaux ont présenté quelques Candida dans la bouche. En revanche, chez tous les lapins soumis à l'auréomycine on a isolé un nombre considérable de Candida pendant les 10 jours consécutifs qu'a duré l'observation.

Les coupes histologiques de la langue ont montré la présence de mycéliums dans les papilles dermiques et ont apporté la preuve de l'existence d'un muguet histologique quoique inapparent cliniquement. Cette infection inapparente était étendue également à l'oesophage mais l'intestin était très peu affecté.

Au cours de l'étude de l'activité thérapeutique de la nystatine, nous avons utilisé la voie intragastrique pour inoculer C. albicans. L'infection massive de l'intestin a pu être obtenue (fig. 31) et la légère augmentation du nombre des Candida par grappe de matières fécales a été constatée même après un traitement assez court d'auréo-

ycine (0,100 g par lapin et par jour pendant 3 jours).

Chez la souris, STERNBERG et coll. (153) étudient l'action des antibiotiques sur l'infection expérimentale à C. albicans du tractus gastro-intestinal et sur la flore normale de l'intestin. La souris de laboratoire n'héberge pas naturellement C. albicans dans l'intestin, mais des levures du type Cryptococcus. L'administration de divers antibiotiques antibactériens a augmenté considérablement la flore mycologique de l'intestin. L'infection à C. albicans du tractus digestif a été obtenue par inoculation intragastrique de C. albicans. Dans une de leurs expériences, les animaux infectés mais non traités par des antibiotiques présentaient en moyenne 55.100 colonies de Candida par crotte. Pour les animaux traités pendant 5 jours par 0,6 µg d'antibiotique par jour les résultats suivants ont été obtenus: Erythromycine 187.000 colonies de C. albicans par crotte ; auréomycine 95.000 colonies ; chloramphénicol 316.000 colonies ; terramycine 26.000 colonies ; la nystatine, l'antibiotique antifongique a réduit le nombre de Candida à 6.000 colonies.

Chez la volaille, SIEBURTH et ROTH (148) étudient l'action des antibiotiques sur la flore normale et sur l'infection expérimentale à C. albicans. L'administration d'auréomycine dans la nourriture a amené l'apparition d'une flore mycologique inexistante auparavant, constituée par des levures sauvages identifiées à Torulopsis (Cryptococcus) molishianus. L'introduction par voie orale de C. albicans dans des lots de poulets et de dindons nourris ou non avec l'auréomycine amené l'installation d'une flore extrêmement abondante chez les volailles du lot traité par l'auréomycine sans manifestations pathologiques.

C) Infections expérimentales à Candida et avitaminose.

L'hypothèse d'une carence vitaminique intervenant au cours des traitements antibiotiques et favorisant les infections à Candida observées en clinique a rendu nécessaire une expérimentation au laboratoire. Peu de travaux sont consacrés à ce sujet. GRACIANSKI et coll. ont étudié l'évolution de l'infection à C. albicans sur des rats carencés en vitamines et des rats carencés en protides. Tandis qu'avec des doses trop fortes d'inoculation ils n'ont pas pu obtenir une conclusion valable, avec des doses faibles d'inoculum ils ont obtenu des infections plus marquées chez des animaux carencés en vitamines, que chez ceux carencés en protides. La mortalité par contre, est très élevée malgré la forte mortalité de ce dernier lot. C'est surtout la carence en vitamine B2 qui augmente la réceptivité des animaux à l'infection à Candida.

Discussion du mécanisme de l'action stimulante des antibiotiques sur les infections à Candida

Plusieurs théories ont été invoquées pour expliquer le mécanisme de l'action des antibiotiques sur la stimulation des infections à Candida.

1) Action directe sur le développement des Candida - Cette hypothèse émise au début des recherches effectuées à ce sujet n'est plus admise par de nombreux auteurs qui ne trouvent aucun effet stimulant in vitro sur la croissance des Candida.

2) Augmentation de virulence des souches de Candida par les antibiotiques - Cette hypothèse n'a pas trouvé non plus une confirmation expérimentale. Les quelques études faites à ce sujet avec des souches isolées des animaux soumis aux antibiotiques ne montrent pas de modifications de virulence après l'inoculation à des animaux.

3) Action par substitution de flore mycologique à la flore microbienne - La suppression de l'inhibition compétitive amène, selon cette hypothèse, la pullulation des Candida qui deviennent pathogènes par leur nombre considérable. La suppression de la flore microbienne dans différents milieux histologiques et la multiplication considérable des Candida est établie actuellement d'une façon indiscutable non seulement en clinique humaine mais également chez toutes les espèces animales expérimentées jusqu'à présent (souris, rat, lapin, poule, vache, etc.). Cette hypothèse est admise par de nombreux auteurs (106, 122, 148, 162, 181). Toutefois d'autres auteurs (58, 147) remarquent qu'on ne saurait attribuer à la seule substitution de flore l'apparition de phénomènes pathologiques. La rupture de l'équilibre bactéries-levures peut entraîner à son tour, d'après l'hypothèse de HARRIS (65) un trouble de nutrition qui affecte l'intégrité de la muqueuse de l'hôte, créant une porte d'entrée à des organismes comme les Candida qui normalement sont incapables de pénétrer la muqueuse normale intacte.

4) Les antibiotiques pourraient produire une avitaminose - Leur action directe sur l'organisme, ou la suppression de la flore microbienne synthétisant les vitamines pourraient amener une carence en vitamines, carence favorable au développement des infections à Candida. Les résultats d'une action des antibiotiques sur la production d'une avitaminose sont contradictoires. Des auteurs comme KIRNBEL et coll. (11), LILLINGER et SCHATOK, SCHRODER et FUCHS (cités par de GRACIANSKY (58)) trouvent une baisse de vitamines chez des sujets traités par des antibiotiques, tandis que par contre des auteurs comme CALET, GUGGENHEIM, DOND, BERTOYE et DECHAVANNE (cités par DEBRUGE (185)) mentionnent une augmentation du taux des vitamines du groupe B après les antibiotiques.

Certains arguments cliniques sont en faveur d'une avitaminose, d'autres contre cette hypothèse. Selon LIPNICK (95) les manifestations muqueuses et cutanées consécutives aux antibiotiques et notamment celles périnéales ne sont pas des signes classiques d'avitaminose B. D'autre part, certaines glossites et stomatites à Candida se développent dans les premiers jours qui suivent l'administration de l'antibiotique. De GRACIANSKI et coll. (58) opposent à ces arguments les observations de HILLS et coll. qui, sur 39 sujets carencés en B2 ont constaté des dermites du scrotum ou des vaginites. De même, ils mentionnent que s'il est exact que plusieurs semaines soient nécessaires avant le développement des signes cliniques de l'aribo flavinose un tel délai n'est pas indispensable à l'établissement d'un état précairentiel suffisant pour être révélé par certaines agressions ; d'autre part de nombreuses infections s'installent après un long traitement aux antibiotiques.

En ce qui concerne l'argument thérapeutique, il faut mentionner que malgré l'observation de DE GRACIANSKI d'une activité thérapeutique de la vitamine A et B2 sur l'infection expérimentale de rats carencés, en clinique humaine les vitamines seules ne peuvent prévenir ou guérir les infections à Candida.

Un autre point de vue doit être également envisagé : une grande partie de la flore microbienne responsable de la synthèse des vitamines est supprimée par les antibiotiques et remplacée par les Candida, organismes auxohétérotrophes exigeant pour leur développement un apport exogène de vitamines. Les Candida peuvent amener une carence vitaminique au niveau des muqueuses sur lesquelles ils se développent et envahir par la suite les tissus de l'hôte. Toutefois les besoins vitaminiques de C. albicans et de C. tropicalis dans un milieu synthétique se limitent seulement à la biotine et aucune relation n'a été encore établie entre une avitaminose due à cette vitamine et les infections à Candida.

Le rapprochement entre la "langue noire" des chiens carencés en vitamines PP et la "langue noire" humaine est à souligner.

Une chute du taux de l'acide nicotinique après la penicilline buccale a été constatée par ELLINGER et ce mécanisme a été invoqué pour les "langues noires" observées après antibiotiques. Dans deux cas, de langue noire nous avons trouvé en abondance C. pseudotropicalis espèce exigeant pour son développement l'acide nicotinique. Une hypovitaminose PP locale peut être envisagée dans ce cas ; il convient toutefois de remarquer que dans d'autres cas de langue noire, d'autres espèces de Candida ont été isolées, espèces qui n'exigent pas cette vitamine.

Des recherches plus approfondies sont nécessaires pour établir les éventuelles relations entre antibiotiques, vitamines et infection à Candida.

5) Action sensibilisante des antibiotiques - Selon REICHES (194) les antibiotiques produiraient sur la muqueuse des manifestations d'allergie qui "font le lit de la candidose". Cette hypothèse manque de bases expérimentales et se heurte à la négativité des tests aux antibiotiques chez les sujets présentant des accidents muco-cutanés dûs aux Candida.

6) Une action toxique des antibiotiques amenant la diminution de la résistance de l'organisme et le rendant susceptible à une infection à C. albicans a été également invoquée. La diminution de la phagocytose par l'auréomycine peut être évoquée parmi les faits expérimentaux à l'appui de cette hypothèse.

En conclusion, parmi les divers mécanismes invoqués pour expliquer l'action stimulante des antibiotiques sur le développement in vivo des Candida et sur l'installation des manifestations pathologiques consécutives, on doit retenir que la suppression de la flore microbienne d'inhibition compétitive fait place à la flore fongique endogène. C'est autour de cette substitution qu'il faut dégager les facteurs qui entraînent des modifications du terrain de l'hôte, modifications donnant la possibilité aux Candida saprophytes de devenir pathogènes.

QUATRIEME PARTIE

THERAPEUTIQUE des INFECTIONS à CANDIDA par la NYSTATINE

La fréquence et la gravité des manifestations pathologiques attribuées aux infections mycosiques ont rendu nécessaire la recherche de produits actifs et particulièrement d'antibiotiques antifongiques.

Jusqu'à présent on ne disposait pour lutter contre les levures pathogènes que de moyens peu efficaces. Contre les mycoses à Candida, en dehors du traitement local (bains alcalins, violet de gentiane, tyrothricine, amines quaternaires) divers traitements généraux comme le violet de gentiane par voie intraveineuse, l'acide undécylénique par voie buccale (192), divers dérivés de l'acide p-hydroxybenzoïque avaient été proposés (105, 138).

Divers antibiotiques comme la tyrothricine, la streptomycine, la gliotoxine, etc... agissent in vitro sur les champignons se sont montrés soit trop toxiques pour être utilisés chez l'homme, soit inactivés dans l'organisme ; d'autres antibiotiques ont été étudiés mais ne sont pas entrés dans la phase d'essai clinique (88, 167).

Parmi les nouveaux antibiotiques, la nystatine, découverte par HAZEN et BROWN se montre particulièrement active sur les Candida. Elle a été extraite du mycélium de Streptomyces noursei, aux Laboratoires de recherches du New York State Department of Health, d'où le nom se nystatine qu'on a donné à cet antibiotique nommé fongicide au début. La nystatine est active in vitro sur différentes espèces de Candida, ainsi que sur d'autres champignons levuriformes ou filamenteux, pathogènes ou non, mais elle n'a aucune action sur les bactéries. Répondant à la formule chimique brute $C_{46}H_{77}NO_{19}$ la nystatine fait partie des antibiotiques de type polyène $((CH=CH)nR)$. Le spectre d'absorption de la nystatine dans l'ultra violet montre qu'il s'agit d'un tetraène. Les propriétés physiques chimiques et biologiques distinguent cet antibiotique des autres antibiotiques antifongiques polyènes comme la rimocidine, antimycoïne (également tetraènes), la candicine, la candidine et l'ascosine (heptaènes) (121, 167).

In vivo, BROWN, HAZEN et MASON (15) et ensuite STERNBERG et coll. (153) ont montré que la nystatine a une activité thérapeutique remarquable dans l'infection expérimentale provoquée par Candida albicans chez la souris.

Les recherches préliminaires que nous avons entreprises tant in vitro qu'in vivo ont confirmé 1°) l'activité de la nystatine comme antifongique envers Candida ; 2°) l'absence totale de toxicité aux doses thérapeutiques. Ces recherches ont ainsi permis d'envisager son application pratique dans des cas graves de muguet chez de jeunes enfants menacés d'une généralisation ou même présentant cette généralisation.

Les résultats favorables des premières applications cliniques sont obtenus par R. DEBRE, P. MOZZICONACCI, E. DROUHET, V. DROUHET et HOPPELER (35) et confirmés par LELONG et coll., J. BERNARD, G. MATHE et E. DROUHET (13) ont éprouvé l'action favorable de la nystatine dans les infections graves à Candida survenant au cours des hémopathies décompensées. P. MOZZICONACCI (114) a souligné l'importance de cet antibiotique au cours des infections du nourrisson. En dermatologie GRUPPER a rapporté la guérison par la nystatine appliquée largement sur de nombreux cas d'onychoses particulièrement rebelles à tous les traitements (61).

Notre étude sur l'activité thérapeutique de la nystatine a été faite sur 46 cas d'infections généralisées ou localisées à Candida, que nous avons suivi par de nombreux contrôles mycologiques. Une étude expérimentale préalable a servi de base à ce travail (40, 41).

Matériel utilisé.

Plusieurs lots de nystatine (Mycostatine Squibb) ont été étudiées. Ces lots titraient de 1400 Unités à 3700 Unités par milligramme de poudrette lyophilisée, suivant les progrès accomplis dans la purification du produit, qui n'est pas encore obtenu en forme pure à l'état cristallin. Pour cette raison la valeur antifongique de cet antibiotique n'est pas exprimée en poids, mais en unités standard. Une unité de nystatine est la plus petite quantité d'antibiotique qui inhibe complètement la croissance d'une souche test de Saccharomyces cerevisiae dans 1 cm³ de milieu. Cette souche est deux fois plus sensible que C. albicans. La plupart des essais cliniques ont été faits avec le lot HL 99 E titrant 3700 Unités par milligramme d'antibiotique.

La nystatine, substance amphotère dans des combinaisons avec les acides et les bases, subit une détérioration en milieu acide. Pour cela, dans les essais in vitro nous avons employé au début des milieux tamponnés à pH 7 ; pour la même raison pour les essais cliniques l'emploi dans les jus de fruits généralement acides a été évité. La poudre de nystatine est très peu soluble dans l'eau, plus soluble dans un mélange d'eau et d'alcool et assez soluble dans le propylène-glycol (100.000 U/cm³). Les émulsions dans l'eau perdent peu à peu leur activité antifongique et les préparations rigoureusement anhydres conservent leur intégrité.

Action in vitro de la nystatine

A - Action fongistatique - La nystatine se montre active sur toutes les espèces de Candida que nous avons étudiées inhibant leur croissance à des concentrations variant de 1,56 à 12,5 µg (3,19 à 25,56 unités) par centimètre cube pendant 48 heures. Le milieu utilisé est un milieu synthétique à base d'asparagine, de glucose, d'oligoéléments et de vitamines ; ce milieu est tamponné à pH 7 : des milieux à pH acide comme le milieu de Sabouraud réduisent l'activité de cet antibiotique. En milieu gélosé la sensibilité à la nystatine est de 2-3 fois plus réduite, toutefois, pour des commodités de dosage, toutes les souches isolées de prélèvements pathologiques des cas étudiés plus bas, ainsi que de nombreuses autres souches de Candida pathologiques ont été éprouvées sur le milieu gélosé. Au cours du traitement, la sensibilité à la nystatine ne s'est pas modifiée. Il en est de même dans les cas de récidives.

D'après les données obtenues in vitro sur milieu gélosé, la concentration moyenne fongistatique pour quarante huit heures des souches de C. albicans est de 6,25 µg (12,78 unités), ces extrêmes étant 3,12 et 12,5 µg -6,28 et 25,56 unités) par centimètre cube de milieu.

Tableau XII

Sensibilité à la nystatine des différentes souches de Candida et de Geotrichum sur milieu gélosé

Espèces	N° de souches étudiées	Nystatine	
		µg/cm ³	unit./cm ³
<i>C. albicans</i>	3	3,12	6,38
	28	6,25	12,78
	4	12,5	25,56
<i>C. tropicalis</i>	4	6,25	12,78
<i>C. pseudotropicalis</i>	3	6,25	12,78
	6	12,50	25,56
<i>C. krusei</i>	2	12,50	25,56
<i>C. parakrusei</i>	5	12,50	25,56
<i>Geotrichum</i> sp.	2	6,25	12,78
	3	12,50	25,56

Concentration minimum pour l'inhibition totale (48 heures) dans un milieu semi-synthétique.

L'addition d'antibiotiques antibactériens comme l'auréomycine, le chloramphénicol, la terramycine, la streptomycine et la pénicilline n'a aucune action sur la croissance des Candida et des Geotrichum, en présence ou en l'absence de nystatine.

L'addition de sérum ou de sang de cheval n'influence pas non plus la sensibilité à la nystatine des Candida.

**ACTION FONGICIDE DE LA NYSTATINE SUR
C. albicans souche MIC.**

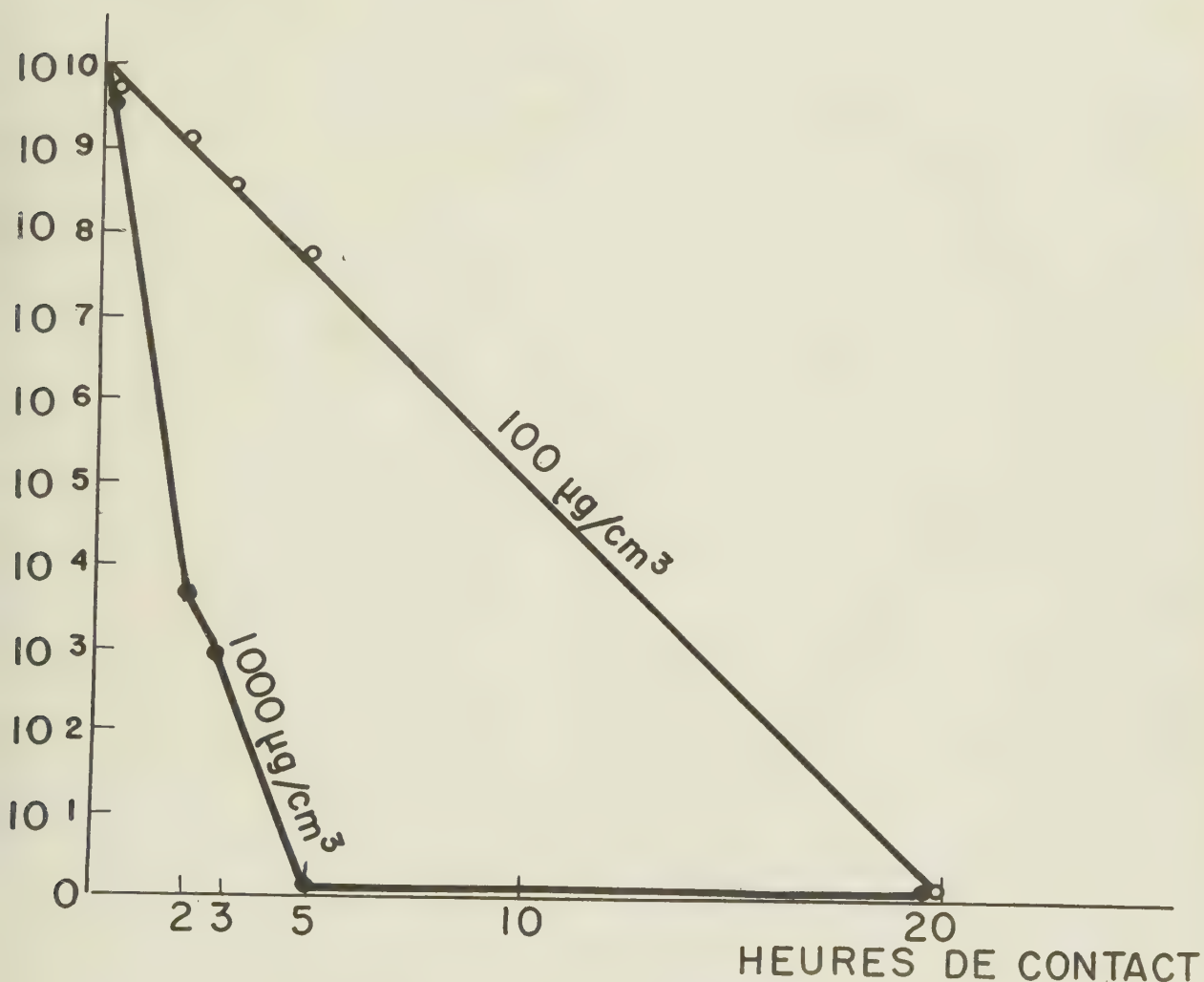


fig. 30 - Action fongicide de la nystatine sur C. albicans, souche MIC.

B - Action fongicide - La nystatine n'a pas seulement une action fongistatique mais également une action fongicide que l'on détermine de la façon suivante : une suspension de C. albicans dans de l'eau physiologique (environ 3 milliards de cellules vivantes par cm³) est mise en présence de 100 et 1000 µg de nystatine par centimètre cube. Après des temps variables on évalue le nombre de cellules restées vivantes par la méthode classique de l'étalement en plaques en prenant la précaution de laver trois fois les levures avant leur étalement.

Après 5 heures de contact avec 1000 µg de nystatine, toutes les levures sont tuées ; après le même temps de contact avec 100 µg d'antibiotique le nombre de cellules vivantes tombe de 3 milliards à 146 millions ; après 20 heures de contact il n'y a plus aucune levure vivante (fig. 30).

Action in vivo de la nystatine.

Chez le lapin - Nous avons choisi le lapin comme animal d'expérience du fait de sa sensibilité extrême à l'infection à C. albicans.

a) Toxicité - Des lapins pesant en moyenne 2.000 g sont soumis à l'administration intrastomacale des doses suivantes de nystatine (lot 1 mg=2000 U.) à raison de 1,20, 2,40, 3,60, 4,80 et 6 g pour les 24 heures que dure l'expérience. Aucun effet toxique n'est constaté. La dose toxique située par HAZEN autour de 4 g (8 millions U.) par kilogramme n'a pas été atteinte dans nos expériences, étant donné la quantité limitée d'antibiotique dont nous disposions.

Par voie intraveineuse ou sous-cutanée 25 mg (50.000 U.) de nystatine par kilogramme ne provoquent pas de signes généraux de toxicité ; aucune irritation locale n'est constatée au point d'injection. L'injection intraveineuse doit être faite très lentement pour éviter un état de choc qui d'ailleurs disparaît rapidement.

Ces résultats concordent avec ceux obtenus sur la souris et le rat et montrent la faible toxicité de cet antibiotique ; par voie buccale chez la souris ou le rat 8 millions d'U./kg sont nécessaires pour l'apparition d'un effet toxique ; par voie intrapéritonéale le D.L.50 oscille autour de 30.000 U./kg chez la souris et 90.000 U/kg chez le rat. La faible toxicité de la nystatine la distingue de la plupart des autres antibiotiques antifongiques trop toxiques pour être employés en thérapeutique.

b) Action sur l'infection expérimentale du lapin. Voie intraveineuse. Toutes les souches de C. albicans inoculées par voie intraveineuse, provoquent chez le lapin une infection mortelle en 5 à 7 jours. Deux souches de C. albicans (souche IC et souche GUE) ont été étudiées avec des résultats semblables.

L'administration par voie buccale de 100 mg de nystatine par kg n'a pu enrayer la marche fatale de l'infection par voie intraveineuse. Cela est dû à la faible résorption de la nystatine par voie buccale.

L'administration par voie parentérale intraveineuse ou sous-cutanée de 40 mg de nystatine par jour pendant 5 jours diminue le taux de mortalité des lapins de 100 % à 62,5 % ; une telle diminution n'a jusqu'à présent jamais été obtenue avec aucun des fongicides connus. Les doses thérapeutiques ne sont toutefois pas atteintes dans ces expériences.

Voie digestive - L'infection expérimentale par voie intraveineuse ne correspond pas à l'infection rencontrée en clinique humaine; dans ce dernier cas la porte d'entrée est la bouche et la localisation la plus fréquente est le tractus digestif. Nous avons donc inoculé les lapins par voie digestive : 5 cm³ d'une suspension contenant 5 millions de levures sont introduits dans l'estomac à l'aide d'une sonde. Les excréments des lapins infectés, examinés à plusieurs reprises avant l'inoculation, ne présentent pas de Candida.

Trois lots de lapins sont constitués, chaque lapin pesant environ 2 kg. Les lapins subissent pendant les quatre premiers jours une inoculation par jour de C. albicans. Un lot sert de témoin. Un deuxième lot reçoit en même temps que la 4^{ème} inoculation et chacun des deux jours suivants 100 mg d'auréomycine intrastomacale. Pour le troisième lot la nystatine remplace l'auréomycine.

La recherche de Candida est faite sur des excréments recueillis en général matin et soir.

Résultats - Cette expérience préliminaire résumée dans la fig. 31 montre l'action remarquable de la nystatine sur la stérilisation de la flore mycologique de l'intestin. L'administration pendant 3 jours de 50 mg (2.500 U.) par kilogramme par voie digestive amène une réduction considérable du nombre de levures des matières fécales du lapin. Ce nombre est réduit de quelques millions à quelques levures par gramme de matières fécales. L'administration de doses trop faibles d'antibiotique dans cette expérience a amené une reprise du développement des levures.

Tout dernièrement, HAZEN et BROWN (68) ont réussi à reproduire un muguet expérimental par voie buccale chez des lapins préparés préalablement par l'auréomycine. Le traitement par la nystatine par voie buccale deux fois par jour (125.000 U/kg) a amené la disparition du muguet en deux jours. L'association de nystatine avec auréomycine a empêché l'apparition de muguet expérimental.

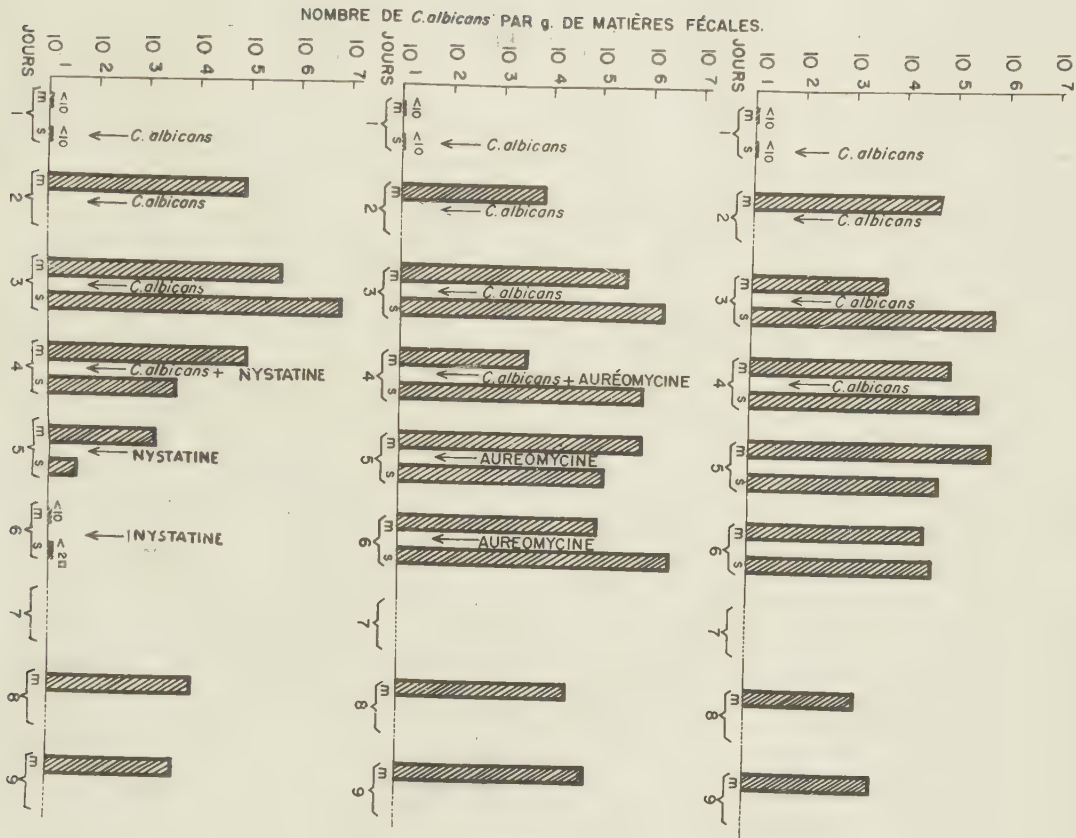


Fig. 31 - Action de la nystatine sur *C. albicans* des matières fécales des lapins inoculés par voie digestive.

Infections humaines.

L'étude de l'activité de la nystatine a été faite sur 46 cas d'infection à *Candida*. Les recherches de *Candida* ont été effectuées sur des prélèvements de gorge, de selles, d'urines, de pus d'abcès ou de sang afin de déterminer s'il s'agit d'une candidose généralisée ou localisée. Les examens mycologiques ont été effectués avant le traitement (quelquefois à plusieurs reprises) puis après 4 à 5 jours de traitement, puis souvent quelques jours après l'arrêt de celui-ci.

Tous les 46 malades étaient atteints d'infections à l'espèce

C. albicans. 24 étaient des nourrissons, 12 des enfants et 10 des adultes. Dans 13 cas, il s'agissait de candidoses généralisées avec muguet, dont 3 à hémoculture positive et 3 avec des abcès sous-cutanés, 5 avec diarrhée et 2 avec vulvovaginite. Le tableau résume les données de laboratoire, les données cliniques et les résultats thérapeutiques de ces cas. Dans 25 cas, il s'agissait de candidose localisée au tube digestif comme muguet buccal, diarrhée ou troubles digestifs ; dans 2 cas de manifestations cutanées avec onyxis et périonyxis, dans 4 cas de vaginite, dans 1 cas d'infection urinaire et dans un dernier cas d'une pharyngite et trachéo-bronchite chroniques à C. albicans.

La nystatine a été administrée sous forme de poudre mélangée à la nourriture. La poudre est la forme la plus indiquée dans la candidose digestive et généralisée du fait que tout le tractus digestif est envahi par les Candida en commençant par la cavité buccale. Les doses ont été de 0,1 g (200.000 U) par kilogramme de poids pour les nourrissons et les enfants moins 5 kg, et 0,5 à 1 g (1 à 2 millions U) par jour pour les autres ; ces doses ont été réparties à 3-4 reprises dans la journée. Le contact le plus prolongé possible de la poudre de nystatine avec les lésions de muguet buccal se montre d'une efficacité remarquable.

D'après les données des tableaux XIII et XIV on remarque que l'administration de la nystatine pendant 4 à 5 jours est suivie de la disparition complète ou presque complète de C. albicans dans les divers prélèvements où le nombre de Candida était considérable et associé à des manifestations pathologiques (muguet, troubles digestifs, troubles toxiques, troubles urinaires, abcès, perte de poids, éruption cutanée) Dans de rares cas, pour obtenir la suppression totale de cette flore mycologique, il est nécessaire d'effectuer un deuxième traitement de 4 jours ; on remarque qu'il s'agit des malades LAC, GUE, SCH où dans les selles, à côté de C. albicans on a isolé le Geotrichum en quantité importante. Rappelons ici qu'in vitro Geotrichum se montre moins sensible que C. albicans à la nystatine.

Dans un cas de candidose et de géotrichose associées, l'action de la nystatine a été favorable sur Geotrichum et C. albicans, trouvés à plusieurs reprises en quantité abondante dans les prélèvements de langue et dans les selles de la malade MAR ; cette malade présentait depuis six mois des troubles digestifs (langue blanche, diarrhée). L'administration de la nystatine par voie buccale a amené la disparition rapide des Candida suivie ultérieurement de la diminution des colonies de Geotrichum, parallèlement à la guérison des manifestations cliniques. L'arrêt du traitement est suivi après 10 jours d'une récurrence passagère et ensuite différents contrôles montrent un saprophytisme modéré de Geotrichum (2-4 colonies par tube dans les prélèvements de langue et dans les selles), sans manifestations pathologiques.

Les cas d'infection localisées à Candida ont également répondu favorablement à l'action thérapeutique de cet antibiotique. Parmi ceux-ci nous signalons un cas de pharyngite granuleuse et de broncho-candidose à C. albicans chez un adulte et 1 cas de muguet et perlèche associés

Tableau XIII

Action de la nystatine sur les infections généralisées
à C. albicans (1 g de nystatine = 2.000.000 U.)

MALADIE PRIMITIVE	FORME DE MONILASE	MANIFESTATIONS PATHOLOGIQUES FONGIQUES	AVANT TRAITEMENT						TRAITEMENT ANTIFONGIQUE (NYSTATINE)		APRÈS TRAITEMENT								
			DATES	LEVURES DANS LES PRÉLEVEMENTS					IDENTIFICATION	SENSIBILITÉ NYSTATINE	DOSE JOURNAL. EN g.	DURÉE EN JOURS	DATES	LEVURES DANS LES PRÉLEVEMENTS					ÉVOLUTION CLINIQUE DE LA MYCOSE
				GORGE	SELLES	URINES	SANG	ABCS						GORGE	SELLES	URINES	SANG	ABCS	
Leucose	SEPTICÉMIE	Muguet - Vulvite	1 V 1954	+	+	+	+		<i>C. albic.</i>	6,25µg	0,8	4	4 V	+	+	0	0		GUÉRISON EN 3 JOURS
Pén. St. Au. Ery.											0,8	8	8 V	0	0	0	0		
Staphylococcie	SEPTICÉMIE	Muguet	4. III	+	+	+	+		<i>C. albic.</i>	6,25µg	0,7	3	8. III	0	0	0	0		GUÉRISON EN 24 HEURES
Pén. Ery. Au. Ter.																			
Staphylococcie	DIGESTIVE, URINAIRE ET ABCÈS CUTANÉS.	Muguet	26. II	+	+	+	+	+	<i>C. albic.</i>	6,25µg	1	1	5. III	0	0	0	0		GUÉRISON EN 4 JOURS
Pén. St. Chl. Ter. Mag. Neo.		Abscès fessier	1. III	+	+	+	+	+	<i>C. albic.</i>	6,25µg	0,5	3							
		Chute de poids																	
Staphylococcie		Muguet - Diarrhée	4. II	+	+	+	0	+	<i>C. albic.</i>	3,12µg	0,8	4	9. II	0	0	0	0		GUÉRISON EN 3 JOURS
Pén. St. Chl.		Abscès fessier. Toxicose																	
Staphylococcie	DIGESTIVE, URINAIRE ET ABCÈS CUTANÉS.	Muguet - Vulvite	10. VI	+	+	+		+	<i>C. albic.</i>	6,25µg	1	1	16. VI	0	0	0	0		GUÉRISON RAPIDE
Pén. St. Ter. Chl.		Abscès pleural									0,5	4							RÉCIDIVE APRÈS 15 JOURS
		Eruption cutanée																	
Oto-pharyngite	DIGESTIVE ET URINAIRE	Muguet	24. IV	+	+	+			<i>C. albic.</i>	6,25µg	0,5	4	28. IV	+	0	0	0		GUÉRISON EN 4 JOURS
Pén. St. Chl. Ter.		Diarrhée									0,5	4	3. V	0	0	0	0		
		Hématurie																	
Abscès (<i>S. aureus</i>)		Muguet	8. VI	+	+	+			<i>C. albic.</i>	6,25µg	0,5	2	13. VI	0	0	0	0		GUÉRISON RAPIDE
Streptococcie																			
Pén. St. Chl.																			
Toxicose		Muguet	14. VII	+	+	+			<i>C. albic.</i>	6,25µg	0,3	5	19. VII	0	0	0	0		GUÉRISON RAPIDE
Pén. St.		Eruption cutanée																	
Toxicose	Muguet	2. X	+	+	+			<i>C. albic.</i>	6,25µg	0,4	3	3. X	0	+				GUÉRISON RAPIDE	
	Fièvre									0,2	3	4. X	0	0					
Toxicose	Muguet												6. X	0	0				
Leucose	DIGESTIVE ET URINAIRE	Muguet	22. VI	+	+	+			<i>C. albic.</i>	10 µg	0,5	2						AMÉLIORATION AVANT <i>exitus</i>	
Au. Ter.																			
Staphylococcie		Troubles digestifs	11. IX	+	+	+			<i>C. albic.</i> <i>Geotrich</i> (selles)	6,25µg	0,5	3	14. IX	+	+			GUÉRISON	
Pén. St. Au. Chl. Neo. Ery.											1	3		0	0				
Leucose	DIGESTIVE ET URINAIRE	Muguet	6. VI	+	+	+			<i>C. albic.</i>	6,25µg	0,5	5	11. VI	0	+	0	0	GUÉRISON EN 24 HEURES	
Pén. St. Au.																			
Leucémie myéloïde	DIGESTIVE ET URINAIRE	Muguet	25. IX	+	+	+	0		<i>C. albic.</i> <i>Geotrich</i> (selles)	6,25µg	0,5	3	2. X	+	+	0	0	GUÉRISON EN 4 JOURS	
Pén. St.		Dysphagie	27. IX	+	+	+				12,5 µg	1	3	26. X	0	0	0	0		
	Diarrhée																		

Les examens de laboratoire mentionnés dans les tableaux XIII et XIV proviennent de malades hospitalisés dans les services hospitaliers suivants : Service du Prof. DEBRE (Hôpital des Enfants Malades) cas 3, 4, 14, 15, 16 ; Service du Prof. LELONG (Hôpital Saint Vincent de Paul) cas 2, 4, 8 ; Service du Prof. LAMY (Hôpital des Enfants Malades) cas 9 ; Service du Prof. LEVY-SOLAL (Hôpital Baudelocque) cas 18 ; Service du Prof. CATHALA (Hôpital Trousseau) cas 19 ; Service du Dr BERTRAND (Hôpital de Saint Germain) cas 6 ; Service du Dr CLEMENT (Hôpital Bretonneau) cas 7 et 20 ; Service du Dr ROSSIER (Ecole de Puériculture) cas 21, 22 et 23 ; Service du Dr SERINGE (Hôpital de Bicêtre) cas 5 ; Service du Prof. J. BERNARD, cas 1, 10, 12, 13, 24, 25.

MALADE	ÂGE	POIDS	MALADIE PRIMITIVE	MANIFESTATIONS PATHOLOGIQUES FONGIQUES	AVANT TRAITEMENT						TRAITEMENT ANTIFONGIQUE (NYSSTATINE)		APRÈS TRAITEMENT					ÉVOLUTION CLINIQUE DE LA MYCOSE			
					LEVURES DANS LES PRÉLÈVEMENTS					SENSIBILITÉ NYSSTATINE	DOSE JOURNAL. EN g	DURÉE EN JOURS	LEVURES DANS LES PRÉLÈVEMENTS								
					DATES	GORGE	SELLES	URINES	SANG				IDENTIFI- CATION	DATES	GORGE	SELLES	URINES		SANG		
14 Har..... 4 mois ½ 4800 g			Méningite Pén. St. Chl. Sulf.	Muguet. Disphagie.	28.II 1954	+	+	0			C. albic.	6,25µg	1 0,5	1 3	4.III	0	0	0		GUÉRISON EN 3 JOURS	
15 Dah..... 7 mois 5400 g			Broncho-pneumonie Pén. St. Chl.	Muguet Troubles digestifs Chutes de poids	4.III	+	+	0	0		C. albic.	6,25µg	1 0,5	4 4	7.III 9.III 13.III	0 + 0	0 + 0	0 0 0		GUÉRISON EN 2 JOURS RÉCIDIVE GUÉRISON	
16 Br..... 5 mois ½ 6650 g			Staphylococcie Pén. St.	Muguet. Toxicose Troubles digestifs	18.V	+	+	0	0		C. albic.	6,25µg	1	2	21.V 23.V	0 0	+	0 0	C	GUÉRISON RAPIDE	
17 Ler..... 6 mois 6300 g			Anémie grave pén.Ery. St. Chl. Sulf.	Muguet	27.VII	+	+	0			C. albic.		0,6	4	3.VIII	0	0	0		GUÉRISON RAPIDE	
18 Pel..... 1 mois ½ 2000 g			Toxicose Au. Chl. Pén. St Sulf.	Muguet Chute de poids Diarrhée	26.VII	+	+				C. albic.		0,25	4	31.VIII	0	0			GUÉRISON EN 24 HEURES REPRISE DE POIDS 4 JOURS	
19 Rai..... 5 mois 5000 g			Toxicose Au. Chl. Pén. Ter.	Muguet Troubles digestifs	2.VII	+	+				C. albic.	6,25µg	0,5	2	6.VII	0	0			GUÉRISON EN 24 HEURES	
20 Bol..... 7 mois ½ 5300 g			Troubles respirat. Pén. (prématuré)	Muguet Diarrhée++	8.VI	+	+	0			C. albic.	3,15µg	0,5	4	13.VI	0	0			GUÉRISON RAPIDE	
21 Mou..... 10 jours 2000 g			(prématuré)	Muguet	4.X	+	+				C. albic.	6,25µg	0,15	4	8.X	0	0			GUÉRISON RAPIDE	
22 Les..... 1 mois 1700 g			(prématuré)	Muguet - Diarrhée	18.X	+	+				C. albic.	6,25µg	0,1	4	26.X	0	0			GUÉRISON RAPIDE	
23 Des..... 9 jours 1900 g			(prématuré)	Muguet	4.X	+	+				C. albic.	10,0 µg	0,15	4	15.X	0	0			GUÉRISON RAPIDE RÉCIDIVE APRÈS 15 JOURS	
24 Sch..... 4 ans			Leucémie	Muguet	27.IX	+	+	0			C. albic. Geotrich (selles)	6,25µg 12,5 µg	localement 0,3	4 4	1.X 17.X 21.X	+	0 0	+	0 0		AMÉLIORATION GUÉRISON EN 3 JOURS
25 Via..... 56 ans			Leucémie St. Pén. Chl.	Muguet	2.VIII	+					C. albic.	6,25µg	0,3 localement	4	6.VIII	0				AMÉLIORATION	

à un onyxis et périonyxis à C. albicans chez un enfant (cas CHA) et 1 cas de candidose cutanée généralisée avec onyxis et périonyxis. Dans le premier cas, le muguet et la perlèche ont disparu en 3 jours après l'administration par voie buccale de 250 mg (500.000 U.) de nystatine par jour. Les ongles traités localement par la pommade à la nystatine (100.000/gramme) présentent une nette amélioration, une semaine après le début du traitement. Actuellement, seulement deux doigts des 5 atteints présentent encore des lésions d'onyxis et de périonyxis. Le cas CO dont les fig. 26, 27, 28, 29 montrent l'étendue des lésions cutanées a été complètement guéri, après deux mois de traitement par nystatine locale et par la bouche.

Dans 4 cas de vaginite à Candida, les levures présentes à plusieurs reprises en grand nombre dans les prélèvements vaginaux, ont disparu après le traitement par ovules à 0.100 g (5 par jour), après 3 jours de traitement, mais un deuxième traitement a amené de nouveau la disparition de la vaginite.

Les manifestations pathologiques fongiques des cas étudiés dataient en général de plusieurs jours, souvent de plusieurs semaines lorsque le malade nous était présenté. Pendant cette période toutes les thérapeutiques ordinaires (bains alcalins, amines quaternaires, tyrothricine, etc...) avaient échoué. Dans le cas de l'enfant CHA âgé de 3 ans, la perlèche et le muguet dataient de deux ans et étaient consécutifs à un traitement anticoquelucheux au chloramphénicol, l'onyxis et le périonyxis dataient d'un an.

Dans tous les cas mentionnés, les lésions des muqueuses sont guéries rapidement et les récurrences sont rares malgré que les Candida réapparaissent dans certains cas. Sur les 46 malades, on remarque seulement 10 récurrences après 15 jours de traitement, surtout chez les enfants prématurés du Service du Dr ROSSIER, enfants non traités par des antibiotiques. Les meilleurs résultats sont obtenus dans les cas d'infections à Candida albicans survenant après antibiothérapie.

Discussion

La nystatine de HAZEN et BROWN se montre particulièrement active sur les Candida. Son action in vitro et sur les infections expérimentales ainsi que sa faible toxicité ont permis son application en thérapeutique humaine. Les résultats cliniques obtenus par les chercheurs français (13, 35, 41, 61, 149) sur les infections à Candida sont les premiers signalés dans la littérature. Au Symposium International sur la thérapeutique des mycoses à Los Angeles de juin 1955, d'autres chercheurs ont confirmé l'activité favorable de cet antibiotique sur les infections à Candida. Ainsi, B. DOBIAS a traité avec succès 48 enfants atteints de candidose cutanée en particulier des nourrissons avec des lésions génitales, périanales, abdominales ou généralisées. J. GRAHAM et coll. ont obtenu d'excellents résultats dans 94 cas de candidoses cutanées et moins bons dans 93 cas de dermatophyties cutanées.

L'absence de toxicité de la nystatine est remarquable. Elle est parfaitement tolérée par les enfants même en mauvais état général.

Les doses que nous avons utilisées sont des doses minimales. Elles ont été établies au début de nos essais et le manque de produit nous a obligé à donner des quantités minimales qui peuvent être actuellement augmentées sans crainte. La nystatine par voie buccale s'est montrée efficace non seulement dans des cas localisés uniquement au tube digestif mais également dans des cas disséminés, en particulier les cas avec hémoculture positive, abcès sous-cutanés et Candida dans les urines.

Malgré que la résorption de la nystatine soit faible dans l'organisme (concentration sanguine de 2,4 à 7,5 U/cm³ après 3 à 10 millions d'unités chez l'adulte) des résultats excellents ont été obtenus dans des cas de muguet généralisé avec hémoculture positive, uroculture positive, abcès sous-cutanés. Cette activité remarquable est en fonction de la stérilisation du tube digestif, principal foyer de Candida ; cette stérilisation entraîne une amélioration rapide de l'état général des enfants et la disparition des manifestations pathologiques de Candida. Les infections à Candida post-antibiotiques ont été le plus rapidement guéries. Dans les onychoses à C. albicans dans certains cas rebelles à tout traitement, persistant depuis plusieurs années, GRUPPER a obtenu de remarquables résultats avec la nystatine appliquée localement et en meulant les portions malades de l'ongle, procédé déjà préconisé par SABOURAUD. SARKIS (149) dans sa thèse rapporte 20 cas de C. albicans guéris par ce traitement, avec un recul de plus d'un an. Dans certains cas chroniques le traitement de la cause primaire (avitaminose, conditions endocriniennes) responsable du développement des Candida doit être associé à la nystatine, afin de guérir des manifestations qui risquaient de persister pendant des années.

Le traitement des manifestations broncho-pulmonaires localisées dues à C. albicans reste encore à l'étude car la nystatine par voie buccale n'arrive pas à une diffusion broncho-pulmonaire efficace. Un espoir thérapeutique peut être donné par les essais d'une préparation intra-veineuse de nystatine, qui a donné certains résultats dans les infections viscérales comme la coccidioïdomycose.

CONCLUSIONS et RESUME

L'action d'un nouvel antibiotique antifongique la nystatine (Mycostatine) est étudiée in vitro sur de nombreuses souches de Candida et Geotrichum et in vivo sur l'infection expérimentale du lapin par C. albicans et sur 46 cas humains d'infections généralisées ou localisées à C. albicans. Les résultats sont les suivants :

1°) in vitro - La nystatine se montre active sur toutes les espèces de Candida (55 souches) inhibant leur croissance à des concentrations variant entre 1,56 et 12,5 µg (3,19 à 25,56 U) par centimètre cube ; la sensibilité en milieu liquide est plus grande qu'en milieu gélosé.

L'action de la nystatine n'est pas seulement fongistatique, mais également fongicide.

2°) in vivo - Chez le lapin infecté par voie digestive avec C. albicans, l'administration de nystatine amène une réduction considérable du nombre des levures de l'intestin. La mortalité du lapin infecté par C. albicans par voie intraveineuse est de 100 %. Elle est réduite à 62,5 % par l'administration parentérale de 40 mg de nystatine par jour pendant cinq jours.

La nystatine administrée par voie digestive chez l'animal est dépourvue de toxicité même à des doses élevées (3 g (6 millions d'unités) par kilogramme).

Dans les 46 cas d'infections généralisées ou localisées à Candida albicans la nystatine s'est montrée remarquablement efficace, tant du point de vue clinique (disparition des troubles digestifs, urinaires, toxiques et des lésions buccales) que du point de vue biologique (disparition des Candida des prélèvements).

Les Candida ont diminué ou disparu complètement de la bouche, des selles, des urines ou du sang en 4 à 5 jours après l'administration de l'antibiotique (doses variant entre 400.000 et 2 millions d'unités par jour pendant 4 à 5 jours). Sur ces 46 cas, il y a eu quelques récurrences, en général deux semaines après l'arrêt du traitement ; ces récurrences cèdent rapidement à un nouveau traitement.

CONCLUSIONS GENERALES

Le diagnostic de laboratoire des infections à Candida repose sur la recherche de formes levures et filamenteuses dans les lésions, par examen direct et par culture.

ostic de
atoire

Les champignons du genre Candida sont souvent saprophytes pour qu'on puisse leur attribuer une signification pathologique, trois éléments sont à considérer dans l'examen de laboratoire :

1° - lieu du prélèvement.

Dans le sang, l'urine, le liquide céphalo-rachidien et dans tout foyer inflammatoire clos, la présence des Candida, indépendamment de leur espèce et de leur nombre a une valeur pathologique certaine. Sur les muqueuses et les téguments les Candida peuvent exister à l'état saprophytique ; pour leur attribuer une valeur pathologique il est indispensable de tenir compte de l'espèce isolée et surtout de l'abondance des éléments fongiques.

2° - nombre de Candida isolés des lésions.

L'existence d'une façon exclusive ou prédominante d'un grand nombre de Candida dans les lésions prend en général une signification pathologique quel que soit le lieu du prélèvement et l'espèce isolée.

3° - espèce de Candida

L'isolement de Candida albicans dans les lésions cutanées a une valeur pathologique certaine du fait que cette espèce est la seule du genre Candida qui ne se trouve pas à l'état saprophytique sur les téguments, mais seulement sur les muqueuses.

Certaines modifications apportées aux méthodes et aux techniques d'étude des caractères morphologiques et physiologiques des Candida permettent une identification plus rapide des espèces isolées de prélèvements pathologiques.

Sur 342 souches de Candida isolées au cours des quatre dernières années Candida albicans est l'espèce la plus souvent rencontrée dans les prélèvements pathologiques (78,7%) suivie de C. tropicalis (7,6%), de Candida du groupe krusei (7,6%), de C. pseudotropicalis (4,4%) et de C. guilliermondi (1,7%).

estations
logiques
quées par
andida

Le rôle pathogène de C. albicans est manifeste dans 156 cas sur les 269 où cette espèce a été isolée. Les manifestations pathologiques sont les suivantes :

- 1° - 60 cas de muguet buccal accompagné de :
- généralisation avec localisations viscérales (20cas)

C. albicans isolé dans le sang (6 cas), dans le liquide céphalo-rachidien (1 cas), dans les urines (19 cas), dans les abcès sous-cutanés (3 cas) et dans les selles (20 cas).

- Manifestations digestives avec troubles diarrhéiques graves (10 cas).
- Manifestations vaginales cutanées ou pulmonaires (6 cas).

Ces 60 cas de muguet localisé ou généralisé sont survenus chez 8 prématurés, 27 nourrissons, 11 enfants, 13 adultes et 1 vieillard. Le muguet généralisé est survenu chez des nourrissons (12 cas), des enfants (5 cas) et des adultes (3 cas), au cours d'infections microbiennes et de leucémies traitées intensément par des antibiotiques antibactériens ; il a toujours eu pour point de départ une localisation buccale. Le muguet buccal est précédé parfois d'une forme atypique purement érythémateuse.

- 2° - 11 cas de manifestations buccales autres que le muguet (glossites, chéilites, ulcérations) survenant chez l'enfant (1 cas), l'adulte (8 cas) et le vieillard (1 cas).
- 3° - 50 cas de manifestations cutanées diverses telles que onyxis et périonyxis (39 cas), intertrigo (5 cas), abcès, ulcérations, etc... . L'onychose à C. albicans particulièrement fréquente chez la femme adulte (30 cas sur 39) est plus rare chez l'enfant (3 cas sur 39 dont 1 chez un prématuré âgé de 30 jours).
- 4° - 33 cas de vaginites dont 25 survenant chez des femmes enceintes et 1 cas chez une fillette de 9 ans, la plupart consécutifs à l'emploi des antibiotiques.
- 5° - 11 autres cas avec des localisations intestinales, urinaires, biliaires ou bronchopulmonaires survenant aussi bien chez des enfants que chez des adultes, après antibiotiques.

Les Candida autres que C. albicans considérés autrefois comme non pathogènes produisent dans certaines conditions des manifestations pathologiques. Ainsi, C. tropicalis est trouvé responsable de 2 cas de bronchopneumonie dont un mortel, de 4 cas de vaginite et d'un cas d'amygdalite ; C. pseudotropicalis est l'agent d'une pneumopathie subaiguë avec preuve histologique ; C. parakrusei provoque un abcès sous-cutané et des Candida du groupe krusei sont en relation avec des vaginites (7 cas) et certaines lésions cutanées parakératosiques. Toutes ces manifestations pathologiques n'ont été observées que chez l'adulte à l'exception du cas d'abcès sous-cutané à C. parakrusei.

Dans la langue noire, considérée autrefois comme une manifestation fongique due à un Candida particulier (C. "linguae pilosae"), plusieurs espèces de Candida sont isolées des 5 cas étudiés : C. albicans (2 fois), Candida pseudotropicalis (2 fois), C. tropicalis (1 fois).

rs
giques et
ogiques.
es
otiques

L'étude de l'étiologie et de la pathogénie des infections à Candida souligne le rôle joué par l'âge, le terrain la maladie primaire, les facteurs endocriniens et les antibiotiques.

Les antibiotiques antibactériens favorisent la pullulation des Candida sur les muqueuses et sont responsables de la fréquence et de la gravité des manifestations pathologiques. En contraste avec la fréquence élevée des cas de muguet survenant après antibiotiques (78 % des cas), les accidents cutanés post-antibiotiques sont plus rares (20% des cas).

ent des
ons à
a

Dans 46 cas d'infections généralisées ou localisées à C. albicans, la nystatine, nouvel antibiotique antifongique se montre remarquablement efficace, tant du point de vue clinique (disparition des troubles digestifs, urinaires, toxiques et des lésions buccales) que du point de vue biologique (disparition des Candida dans les prélèvements).

Les Candida ont diminué ou disparu complètement de la bouche, des selles, des urines ou du sang en 4 à 5 jours de traitement par la nystatine : doses variant entre 400.000 et 2 millions d'unités par jour, administrées par voie orale sous forme de poudre, pendant 4 à 5 jours. Les cas chroniques comme l'onxyxis et le périonyxis à Candida albicans exigent un traitement local et oral prolongé. Sur ces 46 cas il y eut quelques récurrences, en général deux semaines après l'arrêt du traitement, mais la reprise du traitement a conduit à la guérison complète.

BIBLIOGRAPHIE

- DRIANO S.M. et SCHWARZ J. Experimental moniliasis in mice. Amer. J. Pathol. 1955, 31, 859
- JELLO L. Soil as the natural reservoir for human pathogenic fungi in "Therapy of fungus diseases". Edité par T.H. Sternberg et J.D. Newcomer, 1955, Little, Brown & Co edit. Boston, Toronto.
- ALIE R. Moniliase ("Essentielle lymphocytophthise" Glanzmann et Liniker) Ann. Paediatrici, Bâle, 1952, 179, 316.
- NCEL M. et GAUTHIER C. Classification des levures des germes Candida et Mycoderma. Caractères morphologiques et physiologiques. Ann. Paras. Hum. comp, 1954, 29,
- NCEL M. et GAUTHIER C. Candidose expérimentale chez la souris par injection intrapéritonéale avec mucine. Influence du sexe. Ann. Parasit. hum. comp. 1955, 30, 312
- NDERSON P.M., SAGE D.N., SPAULDING E.H. Oral moniliasis in newborn infants. Amer. J. Dis. Child. 1944, 67, 450
- ARLAS O. et AKEYL M.A. A case of pulmonary moniliasis. Brit. Med. 1952, 2, 1394.
- ASKS H.J. et Coll. Pulmonary moniliasis. J. Amer. Med. Assoc. 1934 62, 1208
- EDFORD F.D. Black tongue and oral penicillin. Brit. Med. J. 1946, 1, 63
- EEMER A.M., PRYCE D.M. et RIDDEL R.W. Candida albicans infection of the gut. J. Pathol. Bact., 1954, 58, 365
- ENHAM R.W. et HOPKINS A. Mc H. Yeast-like fungi on the skin and in the intestines of normal subjects. A survey of one hundred persons. Arch. Dermatol. Syphilol., 1933, 28, 532
- ENEDEK T. in SIMONS R. Handbook of tropical dermatology and medical mycology. Elsevier Publishing Company 1953
- ERNARD J. MATHE G. et DROUHET E. Les infections à Candida au cours des hémopathies décompensées et leur traitement par la nystatine. Le Sang, 1955.
- ONTKE E. Pilzgranulom des Hodens. Zeitschrift für Urologie, 1955, 2, 50.
- ROWN R., HAZEN E.L. et MASON A. Effect of fungicidin (nystatin) in mice injected with lethal mixtures of aureomycin and Candida albicans. Science, 1953, 117, 609.
- ROWN C., PROPP S. et coll. Fatal fungus infections complicating antibiotic therapy. J. Amer. Med. Ass., 1953, 152, 206
- ROWNE S.G. Moniliasis following antibiotic therapy. The Lancet 1954, n° 6806, 393
- RYGOO E.R. Quarante souches de Candida isolées à Saïgon de l'expectoration de tuberculeux. Ann. Inst. Pasteur, 1951, 81, 676.
- RYGOO E.R. Etude de 44 souches de Candida isolées à Saïgon par iliculture. Ann. Inst. Pasteur, 1952, 83, 816.
- USSOLATTI C. Un caso di meningoencefalite da mycotorula. Giorn. Malatt. Infett., 1949, 1, 163.
- AFFARENA G. et DURAND P. Osservazioni e considerazioni su tre casi d'infezione da Candida albicans. Giorn. Malatt. Inf. e Parass., 1953, 2, 57.

- CAPLAN H. Monilial (*Candida*) endocarditis following treatment with antibiotics, *The Lancet*, 1955, Nov. 5, 957
- CARPENTER A.H. Studies on *Candida* I Identification of 100 yeast like fungi isolated from children. *Amer. J. Clin. Pathol.*, 1955, 25, 98.
- CARTEAUD J.P. et DROUHET E. Etude mycologique à propos de six observations typiques de langue noire. *Bull. Soc. Fr. Dermat. Syphil.*, 1955, 62, 162.
- CASTELLANI A. Observations on tropical broncho-oidiosis. *Brit. Med. J.*, 1910, 2, 868.
- CASTELLANI A. et CHALMERS S. *Manual of Trop. Méd.* 2 ème Ed. 1913
- CHAPTAL J., JEAN R., RIOUX G., Mme CAMPO C. et BERTRAND A. Accidents de la thérapeutique antibiotique prolongée. *Pathologie de la levure chez le nourrisson. Arch. Fr. Pediat.* 1954, 11, 745.
- COHEN A.C. Pulmonary moniliasis. *Amer. J. med. Sci.*, 1953, 226.
- CONANT N., SMITH D.T., BAKER R.D., CALLAWAY J.L. et MARTIN D.S. *Manual of Clinical mycology*, 2 ème Edit., 1954, W.B. Saunders Edit. Philadelphia.
- CONNEL G.H. et SKINNER C.E., The external surface of the human body as a habitat for non fermenting non pigmented yeasts. *J. Bact.*, 1953, 66, 627.
- CROIZAT P. et ROUSSET J., Etude expérimentale des modifications anatomiques consécutives aux inoculations mycosiques. *Ann. Parasit.* 1933, 11, 26.
- DAWKINS S.M., EDWARDS J.M.B. et RIDDEL R.W. Yeasts in the vaginal flora. Their incidence and importance. *The Lancet*, 12 Déc 1953, 1230.
- DEARING W.H. et HEINAN E.R., The effect of aureomycin on the bacterial flora of intestinal tract. *Roc. Staff Meet Mayo Clinic.* 1951, 25, 162.
- DEARING W.H. et NEEDHAM S.U. The effect of terramycin on the intestinal flora of patients being prepared for intestinal surgery. *Roc. Staff Meet Mayo Clinic.*, 1951, 26, 49.
- DEBRE R., MOZZI CONACCI P., DROUHET E., DROUHET V. et HOPPELER A. Infections à *Candida* chez le nourrisson. *Ann. Paediatrici, Bâle* 1955, 184, 129.
- DESHOUGUES J.R., ZAFFRAN A. et COHEN-ADAD., Blastomycose pulmonaire à *C. tropicalis*, *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hop. Paris*, 1951, 67, 1128
- DIETRICHSON E. Etude d'une collection norvégienne de levures isolées d'expectorations de malades atteints d'asthme ou de bronchite. *Ann. Parasit.* 1950, 25, 85.
- DROUHET E. et COUTEAU M., Sur la détermination des *Candida*. Etude des caractères morphologiques et physiologiques de 78 souches isolées de prélèvements pathologiques. *Ann. Inst. Pasteur*, 1954 86, 602.
- DROUHET E. et COUTEAU M. Facteurs vitaminiques de croissance des *Candida*, *C.R. Ac. Sci.*, 1954, 239, 1675.
- DROUHET E., Action de la fungicide (nystatine) *in vitro* et *in vivo* sur *Candida albicans* et autres champignons levuriformes. *Ann. Inst. Pasteur*, 1955, 88, 298.
- DROUHET E., Traitement des infections mycosiques à *Candida albicans* par un nouvel antibiotique antifongique : la nystatine. *Presse Médicale*, 1955, 63, 620.

- DROUHET E., Therapeutic activity of nystatin (mycostatin) in Candida infections. Therapy of fungus diseases "Un International Symposium" Edité par T.H. Sternberg et V.D. Newcomer. Little Brown and Co Edit, Boston, Toronto.
- DROUHET E., SCHWARZ J. et BENHAM E., Evaluation of the action of Nystatin on Histoplasma capsulatum in vitro and in hamsters and mice. Antibiotics and Chemotherapy, 1956, 6, 23.
- DUROUX, JARNIOU, GRANETIER, OUGIER et LEMAIRE., Mycose pulmonaire mortelle provoquée par les antibiotiques. Bull. Mém. Soc. Med. Hop. Paris, 1954, 70, 611.
- DUHIG J.V. et MEAD M., Systematic mycosis due to M. albicans. M.J. Australia, 1951, 1, 179.
- EBBS J.H., Oesophagitis in infancy. Arch. Dis. Childhood, 1938, 13, 211.
- EPSTEIN B., Studien zur Soorkraukheit. Jahrb. Kinderheilk. Phys. Erz., 1924, 104, 129.
- FALKMER S. et WISING P., Moniliase bronchopulmonaire mortelle. Acta Med. Scand., 1955, 151, 117.
- FOLEY G.E. et WINTER W.O., Increased mortality following penicillin therapy of chick embryos infected with Candida albicans var Stellatoidea. J. Infect. Dis., 1949, 85, 26.
- FRANQUET R., Ce qu'il faut savoir des moniliasés. Bull. Soc. Pharm. Nancy, 1955, n°26.
- FRIEDMAN N.B. et DONALDSON L., Systematic mycosis with mycotic endocarditis. Arch. Path., 1939, 27, 394.
- GARNIER G. et VIEU J.P., Recherche systématique des levures sur les muqueuses génitales. Bull. Soc. Fr. Derm. Syphil., 1955, 319.
- GAUSSEWITZ P.L., JONES E.S. et WORLEY S., Fatal generalised moniliasis. Amer. J. Dis. Path., 1951, 21, 41.
- GAUTHIER R., Les leucorrhées rebelles par vaginites mycosiques. Entretiens de Bichat, 1954.
- GEIGER A.D., WENNER H.A., AXILROD H.D. et DURLACHER J.H., Mycotic endocarditis and meningitis : report of a case due to Monilia albicans. Yale J. Biol. Med., 1946, 18, 259.
- GLANZMAN E. et RINIKER P., Essentielle lymphocytophtise. Ann. Paediatrici, Suisse, 1950, 175, 1.
- GRACIANSKY (P. de), LECLERC R., DELAPORTE G. et YOUIN P., Les dermatoses à levures au cours des traitements par les antibiotiques. Colloque International de la Filiale Marseillaise de la Société française de Dermatologie, Masson Edit. 1954.
- GRACIANSKY (P. de) et DELAPORTE J., Accidents à levures des traitements par les antibiotiques. Masson & Co Edit. Paris, 1956.
- GRASSET J., SENEZE J. et GAUTHIER R., Contribution à l'étude des mycoses vulvovaginales. Bull. Soc. Gyn. et Obst., 1954, 6, 181.
- GRIMMER H., Antibiotika und Pilzkrankungen der Haut und Schleimhaut. Antibiotica et Chemotherapie, 1954, 1, 180.
- GRUPPER C., Traitement de 16 cas d'onxyxis et perionxyxis à Candida par la nystatine. Bull. Soc. Fr. Derm., 1954, 61, 495.
- HAEFFELIN F.M., Diagnostic des espèces de jeune Candida et formes cliniques des candidoses. Thèse 1955, Paris, Imp. Wallon, Vichy.
- HALLER D.H., Bronchomoniliasis. Brit. Med. J., 1932, 1, 1052.

- HALPERT B. et WILKINS H., Mycotic meningitis due to Candida. J. Amer. Med. Assoc., 1946, 130, 932.
- HARRIS H.J., Aureomycin and chloramphenicol in brucellosis with special reference to side effects. J. Amer. Med. Ass., 1950, 142, 161
- HAUSER F.V. et ROTHMAN S., Granulome due to Candida, Arch. Derm. Syphl., 1950, 61, 297.
- HAZEN E.L. et BROWN R., Fungicidin an antibiotic produced by a soil actinomycete. Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 1951, 76, 93.
- HAZEN E.L. et BROWN R., Moniliasis in experimental animals : prophylaxis and therapy with nystatin (mycostatin). "Therapy of fungus diseases" an international symposium. Little Brown & Co, Boston 1955.
- HERBEUVAL R., Mme HERBEUVAL H., CUNY G., DEBRY G. et MANCIAUX M. Pneumopathie aiguë à C. pseudotropicalis. J. Fr. Med. Thor. 1955, 9, 160.
- HESELINE H.C., BORTZ I.C. et PLASS E.D., Pathogenicity of the Monilia (Castellani) vaginitis and oral thrush. Amer. J. Obstet. Gynecol., 1934, 27, 112.
- HILL J. et MARTIN J.J., Recovery from pulmonary moniliasis following serum therapy. J. Amer. Med. Ass., 1946, 130, 205.
- HOFMEISTER W., Lungenmykose durch Candida albicans. Zeitschrift für Klin. Medizin, 1951, 147, 493.
- HUBERT M., MAC PHERSON P.A. et CAZIN J., Pathogenesis of Candida albicans infection following antibiotic therapy. I The effect of antibiotics on the growth of C. albicans. J. Bact., 1953, 65, 247.
- IKEL K. Bronchopulmonary moniliasis ; its relation to obscure chronic pulmonary infection. Arch. Pathol., 1936, 22, 62.
- JANCE D., Zur Diagnostik der Lungenmoniliasis mit Hilfe der Serufungistase. Arztliche Wochenschrift, 10 Jahrg, Heft 15/16, 1955
- JANSSENS I.G. et BRUTSAERT P., Administration prolongée d'antibiotiques, moniliase et autres complications biologiques. Ann. Soc. Belg. med. Trop., 1952, 32, 465.
- JOACHIM H. et POLAYES S.H., Subacute endocarditis and systematic mycosis (Monilia). J. Amer. Med. Assoc., 1940, 115, 205.
- JONSEN J. Serological studies in fungi. Comparison of agglutininus and precipitinus in anti "Candida" sera. Acta Path. Microb. Scand. 1955, 7, 79.
- JONXISJ.F.P., Maandsehr. Kinderzeneesk, 1947, 15, 225.
- KLIGMA A.M. et MESCON H., The periodic acid Schiff stain for the demonstration of fungi in animal tissues. J. Bact., 1950, 60, 415.
- KLIGMA A.M., Are fungus infections increasing as a result of antibiotic therapy. J. Amer. Med. Assoc., 1952, 149, 979.
- KOSTMAN R., Moniliasis of the respiratory tract. Acta Pediat. 1945, 3, 320.
- KIRSTADER R.H., MAC LEAN H. et BREENGARD J., Mycotic endocarditis due to Candida albicans. J. Amer. Med. Ass., 1952, 149, 829.
- LAMY M., AUSSANAIRE M., JAMMET M.L. et CARAMANIAN M.K., Un cas de mycose ous-cutanée à Candida albicans. Arch. Fr. de Péd., 1953, 10, 71.
- LANGERO M. et GUERRA P., Nouvelles recherches de zymologie médicale. An. Paras., 1936, 16, 1 ; 36 ; 162 ; 429 ; 481.

- LANGERON M. et TALICE R.V., Nouvelles méthodes d'étude et essai de classification des champignons levuriformes. Ann. Parasit. 1932, 10, 1.
- LAWLER F.C., OMUNDSON D.V. et DONALD E.W., The coincidence of Candida and intestinal parasites. Amer. J. Pharm., 1942, 114, 47.
- LECHEVALIER H., Les antibiotiques antifongiques produits par les actinomycètes. La candididine. Presse Méd., 1953, 61, 1527.
- LE COULANT et MARCHAND, Erythème fessier mycosique de nourrisson. Arch. Fr. de Pédiat., 1947, 4, 578.
- LEDERER H. et Mac LAREN TODD., Thrush in infancy. Arch. Dis. childhood, 1949, 24, 200.
- LEMAIRE R., Contribution à l'étude des accidents pulmonaires dûs aux antibiotiques. Thèse, Paris 1954, imp. Foulon édit.
- LELONG M., ALISON F., LE TAN VINH, DAO VAN TY, DESMONTS G. et CABANES J., Le muguet généralisé (septicémie à Candida albicans) Ann. Méd., 1953, 54, 5.
- LELONG M., Mycoses à Candida albicans au cours de la thérapeutique antibiotique. Les antibiotiques et les maladies de l'enfance. Réunions et conférences III, Lib. Le François, Paris 1952.
- LEVI P. et REZZA E., Studio di una Mycotorula (Candida) albicans agente di una meningite. Nuovi Ann. Ig. Microb., 1950, 1, 404.
- LIPNIK M.J., KLIGMAN A.M. et STRAUSS R., Antibiotics and fungus infections. J. Invest. Dermat., 1946, 2, 63.
- LODDER L. et KREGER-VAN RIJ N.J.W., The yeasts. North Holland Publishing Company, Amsterdam, 1952.
- LUDEM G.B. et HENDERSON J.L., Neonatal thrush in a Maternity Hospital. Lancet, 1942, 1, 64.
- MAC GREGOR A.R., HENDERSON J.L., Intestinal Thrush. Arch. Des. Childhood, 1943, 18, 186.
- MANKOWSKI Z.T. et LITTLETON B.J., Action of cortisone and A.C.T.H. on experimental fungus infections. Antibiotics and chemotherapy, 1954, 4, 253.
- MANKOWSKI Z.T., The influence of hormonal conditions on experimental fungus infection. Dans "Therapy of fungus disease." An international Symposium. Little Brown & Co, Boston 1955.
- MARPLESS M. et DI MENNA M.E., The incidence of Candida albicans in Dunedin, New-Zealand. J. Path. Bact., 1952, 64, 212.
- MARSELOU U. et SEGRETAINE G., Action des antibiotiques in vitro sur la croissance des Candida, Ann. Inst. Pasteur 1954, 87, 229.
- MARWIN R.M., Relative incidence of Candida albicans on the skin of persons with and without skin diseases. J. Invest. Dermat., 1949, 12, 229.
- MAYER J.B., GOTZ H. et JEITZ G., Eine Epidemie von Soormykose der Körperhaut unter dem Bilde der Erythrodermia des quamativa (Leiner) Ann. Paediatrici, 1951, 177, 213.
- Mac VAY L.V.Jr et SPRUNT D.H., A study of moniliasis in aureomycin therapy. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1951, 78, 759.
- MEADS M., ROWE W.P. et HASSALM N.M., Alterations in the bacterial flora of the throat during oral therapy with aureomycin. Arch. Inter. Med. 1951, 87, 533.

- MENNA M. di, Non pathogenic yeasts of the human skin and alimentary tract : a comparative survey. J. Pathol. & Bact., 1954, 58, 89
- MENNA M. di, PARLE J.N., Some extra-human occurrences of a pathogenic yeast. Proc. Univ. Otago, Med. School, 1954, 32, 2.
- MIALE J. B., Candida albicans infection confused with tuberculosis Arch. Path. 1943, 35, 427.
- MONEGIER du SORBIER H.M.P., Contribution à l'étude du muguet du nouveau-né et du nourrisson. Thèse, Paris 1951.
- MORQUER R., PUGUET E. et BAZEX A., Une nouvelle levure pathogène Candida pseudotumoralis. Etude systématique et physiologique. Revue de mycol., 1954, 19, 163.
- MORRIS M., In vivo and in vitro effect of aureomycin hydrochloride on Syringospora (Monilia, Candida albicans). J. Lab. Clin. Med. 1951, 37, 703.
- MORRIS A.A., KALZ G.G. et LOTSPREICH E.S., Epididymitis and meningitis due to Candida (Monilia) albicans. Arch. Neurol. Psychiat. 1945, 4, 361.
- MOZZICONACCI P., Infection à levures du nourrisson, Journées Pédiatriques 1955, Clinique Médicale des Enfants.
- NEGRONI P. et FISCHER I. Contribucion conoscimento de la flora micologica (microfitos) del delta del parana. Rev. Inst. Bacter. Dr Carlos G. Mabran, 1941, 10, 334.
- NEGRONI P., Fungi of the human bile. Dans "Therapy of fungus diseases". An international Symposium. Little Brown & Co Edit. Boston, 1955.
- NICKERSON W. et MANKOWSKI Z., A polysaccharide medium of known composition favoring chlamydospore formation in C. albicans. J. Infect. Dis., 1953, 92, 20.
- OBLATH R.W., DONATH D.H., JOHNSTONE H.C. et KERR W.J., Pulmonary moniliasis. Ann. Int. Med., 1951, 35, 97.
- OCHOA A.G., Two cases of abdominal wall moniliasis after colostomy treated with nystatin. Dans "Therapy of fungus diseases". An international Symposium. Little Brown & Co Edit. Boston, 1955.
- ORMEROD F.C. et FRIEDMANN I., A case of moniliasis, Brit. Med. J., 1951, 2, 1439.
- OROSHNIK W., VINING L.C., MEBANE A.D. et TABER W.A., Polyene antibiotics, Nature, 1955, 121, 147.
- PAPPENFORD R.P. Jr et SCHNALL E.S., Moniliasis in patients treated with aureomycin. Arch. Int. Med. 1951, 88, 729.
- PARROT J., Du muguet gastrique et de quelques autres localisations de ce parasite. Arch. de Physiol., 1869, 2, 564.
- PARROT J., Note sur un cas de muguet du gros intestin. Arch. Phys., 1870, 3, 621.
- PARROT J., Clinique des Nouveau-nés. L'athrepsie - 1 vol. Masson Edit. Paris 1877.
- PASTEUR VALLERY-RADOT, SEGRMONTAIN G., HALPERN B.N. et DOMART A. Etude de la nature et de la densité de la flore mycologique dans l'atmosphère de Paris durant l'année 1948. Acta allergologica, 1950, 3, 179 et Sem. Hop. Paris, 1950, 26, 1789.
- PLUSS J.M. et KADAS L., A case of monilial granulomas associated with wide spread superficial moniliasis and epidermophytosis. J. Invest. Dermat., 1954, 23, 317.

- PUNDEL J.P. et OST E., Mycoses vaginales et antibiotiques. Bruxelles Médical, 1955, 1, 526.
- RANCKIN N.E., Disseminated aspergillosis and moniliasis associated with agranulocytosis and antibiotics therapy. Brit. Med. J., 1953, n° 4816, 918.
- RAURAMO L. et PENTTINEN K., The occurrence of vaginal mycosis and its causative organisms in Finland. Ann. Med. Exp. Biol. Fenniae, 1948, 26, 86.
- RAVAUT P., RABEAU H., LONGUIN S. et SLOIMOVICI., Recherches microbiologiques et humorales concernant les levures chez 137 malades atteints de diverses dermatoses. Bull. Soc. Fr. Dermat. Syph., 13 juin 1919, 607
- RAVAUT P. et RABEAU H., Onychose des doigts des mains. Présence exclusive de levures. Importance des réactions biologiques. Bull. Soc. Fr. Dermat. Syphil., 11 février 1932, 243
- RENTCHNICK P., Les accidents provoqués par les antibiotiques. Antibiotica et Chemotherapia, 1954, 1, 96.
- REYE D., Oesophagitis in infants. M. J. Australia, 1941, 2, 673.
- REYNELL P.C., MARTIN E.A. et BEARD A.W., Candida peritonitis Brit. Med. J., 1953, 1, 847.
- RIOUX J.A., Action fongistatique des antihistaminiques. Montpellier Médical, 1953, 48, 51.
- ROBINSON H.M., Moniliasis complicative antibiotic therapy. Clinical and laboratory studies. Arch. Derm. Syphil. 1954, 70, 640.
- ROSSI R., Monilie ed antibiotici terapia delle moniliasi Contributo sperimentale. Rev. Clin. Pediatrica, 1953, 52, 529.
- SALVESEN H.A. et BOE J., Idiopathic Hypoparathyroidism., Acta endocrinologica, 1953, 14, 214.
- SCHARP J.L., The growth of Candida albicans during antibiotic therapy. The Lancet, 1954, 1, n° 6808, 390.
- SCHMOOR T.G., The ocurence of moniliasis in normal stools. Amer. J. Trop. Med., 1939, 12, 163.
- SCHOPFER W.H., Les besoins en facteurs de croissance de vingt trois espèces et variétés du genre Candida. C.R. Soc. Phys. Hist. Nat., 1944, 61, 234.
- SCHWEBEL S. et GOLD L., Acquired Hypothyroidism-Moniliasis. Central States Dermatological Meeting, Cincinnati, 19 mars 1955.
- SCLAFFER J., Un cas d'asthme à Candida (Monilia) albicans. Sem. Hop., 1954, 30, 1555.
- SCLAFFER J. et FLAVIAN N., Etude de l'allergie cutanée à Candida (Monilia) albicans chez les enfants. Sem. des Hop., 1954, 30, 1557.
- SEGRETAİN G., Etude de la maladie expérimentale d'un lapin provoquée par un Candida albicans, agent probable d'une mycose pulmonaire. Ann. Inst. Pasteur, 1947, 73, 674.
- SELIGMANN E., Virulence enhancing of aureomycin on Candida albicans. Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 1952, 79, 481
- SIEBURTH J.M. et ROTH F.J., The effect of aureomycin and terramycin on Candida albicans in the fecal microflora of chicks and turkey poults. J. Bact., 1954, 67, 460.
- SIRKIS L.M., Les onychoses à levures et leur traitement par la Nystatine. Thèse, 1956, Paris.

- SKINNER C.E., The yeast-like fungi : Candida and Brettanomyces. Bact. Rev., 1947, 11, 227.
- SKOBEL P. JORKE D. et SCHABINSKI G., Akute, generalisierte Mykose Sepsis durch C. pseudotropicalis. Münchener Medizinische wochenschrift., 1955, 97, 194.
- SMITH L.W. et SANO N.L., Moniliasis with meningeal involvement. J. Infect. Dis., 1933, 55, 187.
- STERNBERG T.H., TARBET J.E., NEWCOMER V.D., HUDDLESON H.G., WRIGHT E.F. et EGEBERG R.C., Antifungal effects of Nystatin on fecal flora in animals and men. Antibiotics Annual, 1953-1954 Medical Encyclop. Inc. p. 199.
- STOECKLIN H. de, Recherches cliniques et expérimentales sur le rôle des levures trouvées dans les angines suspectées de diphtérie. Arch. Med. Anat. Path., 1898, 10, 1
- SPRAUBE W., HAHNU W. et SEMLIGER H., Zur Klinik und Therapie von Soormykosen des Lunge., Deut. Med. Wochen, 1955, 80, 753.
- SUTHIN A., ALBRIGHT F. et Mac CUNE D.J., Five cases (three in siblings of idiopathic hypoparathyroidism associated with moniliasis). J. Clin. Endocrin., 1943, 3, 625.
- TANNER F.W., LAMPERT E.N. et LAMPERT M., On the presence of yeast like fungi in normal throats. Zentr. Bakt. Parasitenk. Infect. I. 1927, 105, 94.
- TAYLOR H. et RUNDLE J.A., Acute moniliasis of the urinary tract. The Lancet, 1952, 1, 1236.
- TEMEL T., A propos d'un cas de moniliase pulmonaire. Presse Médicale, 1951, 59, 972.
- THOMAS B., Granulome due to Monilia, Brit. J. Dermat., 1951, 63, 264.
- TODD R.L., Studies on yeast-like organisms isolated from the mouth and throats of normal persons. Amer. J. Hyg., 1937, 25, 212.
- TOMASZEWSKI T., Side effects of chloramphenicol and aureomycin with special reference to oral lesions. Brit. Med. J., 1951, 1, 388.
- VANBREUSEGHEM R., BALSACQ J. et BERTRAND., Moniliase généralisée par C. albicans chez un indigène du Congo Belge après un traitement par des antibiotiques. Ann. Soc. Belge Med. Trop., 1952, 32, 513
- VERGEZ, SIMON et CHIGOT, Pyonéphrose à Monilia albicans. Acad. chir., 20 mai 1953 (res. Presse méd., 1953, 61, 77).
- VOGEL R.A. et COLLINS M.E., Hemagglutination test for detection of Candida albicans antibiotic in rabbit antiserum. Boc. Soc. Exper. Biol., 1955, 89, 138.
- WAISMAN M., Genital moniliasis as a conjugal infection. Arch. Derm. Syph., Chicago, 1954, 70, 718.
- WAKSMAN S.A., ROHLANO A.H., LECHEVALLIER H. et RAUBITSCHKE F., Antifungal antibiotics. Bull. Org. Mond. Santé, 1952, 6, 163.
- WAKSMAN S.A., Outstanding problems in the study of antibacterial and antifungal antibiotics with special reference to the antibiotics of Actinomycetes. Dans "Therapy of fungus diseases. An International Symposium", édité par T.H. Sternberg et V. D. Newcomer, Little Brown & Co Edit., Boston.
- WATRIN J., BEUREYJ. et MOUGEOLLE J.M., Les moniliases cutanées et viscérales. Leur actualité clinique et biologique. Bull. Soc. Fr. Derm. Syphil., mars 1954, p. 111.

- WEGMANN T., Pilzerkrankungen der inneren Organe als Folge von Behandlung mit Antibiotica, unter besonderer Berücksichtigung des Respirationstarktes. Antibiotica et Chemotherapie, 1954, 1, 234.
- WELD J.T., C. albicans. Rapid identification in cultures made directly from human materials. Arch. Dermat. Syphil., 1953, 67, 473
- WESSLER S. et BROWNE H.R., Candida albicans infection with blood stream invasion ; report of a case with a strain clinically resistant to sulfonamide drugs and to penicillin in vitro, Arch. Int. Med., 1945, 22, 886.
- WICKLER A., WILLIAMS E.G. et WIESEL C., Monilia associated with toxic purpura. Report of a case. Arch. Neurol. Psychiatry, 1943, 80, 661.
- WICKLER A., WILLIAMS E.G., DOUGLASS E.D., EMMONS C. W. et DUNN R.C., Mycotic endocarditis ; a report of a case. J. Amer. Med. Assoc., 1942, 119, 333.
- WICKERHAM, a critical evaluation of the nitrogen assimilation tests commonly used in the classification of yeasts. J. Bact., 1946, 52, 293.
- WINNER H.I., A study of Candida albicans agglutinin in human sera. J. Hyg., 1955, 53, 509.
- WINTER W.D., Candida (Monilia) infections in children. Pediatric Clinics of North America, 1955, 2, 151.
- WILLIAMS B. Jr , Oral and pharyngeal complications of chloramphenicol (chloromycetin) therapy. Amer. Pract. Dig. Treat. 1950, 1, 897.
- WOLF F.M., Moniliasis pneumonia following aureomycin therapy. The Lancet, 1952, 1, 1236.
- WOODROOF P.W. et HESELTINE H.C., Relation of oral thrush to vaginal mycosis and the incidence of each. Amer. J. Obst. Gynecol., 1938, 36, 467.
- WOODS J.W., MANNING J.H. Jr et PATTERSON C.W., Monilial infections complicating the therapeutic use of antibiotics. J. Amer. Med. Ass., 1951, 145, 207.
- WORMACK C.R. et coll., Terramycin therapy of minory tract. Arch. Intern. Med., 1952, 89, 240.
- ZIMMERMAN L.E., Candida and Aspergillus endocarditis with comments on the role of antibiotics in dissemination of fungous disease. Arch. Path., 1950, 50, 891.
- ZIMMERMAN L.E., Fatal fungus infections complicating other diseases. Amer. J. Clin. Pathol., 1955, 25, 46.
- DEBRUGE J.M., Antibiotiques et vitamines. Thèse, Bordeaux 1955, imp. Drouillard édit.
- BARTELS H.A. et BUCHBINDER M., Tje isolation of C. albicans from a root canal undergoing penicillin therapy. J. Dental Research, 1945, 24, 315.
- COLLINS - WILLIAMS C., Idiopathic hypoparathyroidism with papilledema in a boy six years of age. Report of a case associated with moniliasis and the celiac syndrome and a brief review of the litterature. Pediatrics, 1950, 5, 998.

- 188 - CRAIG J.M. et FARBER S., Development of disseminated visceral mycosis during treatment of acute leuttemia. Amer. J. Path., 1953, 29, 60
- 189 - EMDIN W et FINLAYSON M.H., Moniliasis of the central nervous system in a child with recovery. South Afr. Med. J., 1954, 2, 868.
- 190 - JOHNSON S.A.M., Effect of aminoacids glucose pH aureomycin dibasic Na or Ca phosphate and aerobies and anaerobies conditions of the growth. Arch. of Derm. and Syph., 1954, 70, 4.
- 191 - MANHEIM S.D., Anorectal complications of aureomycin, terramycin and chloromycin. New York State J. Med., 1951, 51, 2759.
- 192 - MOUNTAIN D.C. et KRUMENACHER F.P., Oral undecylenic acid in the preventive of the so-called monilial complications secondary to the use of aureomycin, chloramphenicol and terramycin. Amer. J. Med. Sci., 1953, 225, 274.
- 193 - MUNOZ et GEISTER, Inhibition of phagocytosis by aureomycin, Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 1950, 75, 367
- 194 - REICHES A.J. et KINSLEY-WEBB P., Genito crural pruritus from oral aureomycin, Arch. of. Derm. Syph. 1951, 64, 6464.
- 195 - SFOGRAND A., Bronchopulmonal moniliasis, Nord. Med., 1954, 51, 276.

